

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

TRANSKUTANE NICHT-INVASIVE VAGUSNERVSTIMULATION
ZUR BEHANDLUNG VON CHRONISCHEM TINNITUS

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Florian Geisreiter

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

TRANSKUTANE NICHT-INVASIVE VAGUSNERVSTIMULATION
ZUR BEHANDLUNG VON CHRONISCHEM TINNITUS

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Florian Geisreiter

2015

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

PD Dr. Berthold Langguth

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Berthold Schalke

Tag der mündlichen Prüfung:

28. Juli 2015

— Für meine Familie, Freunde und Wegbegleiter —

INHALT

1. Einleitung	1
1.1 Chronischer Tinnitus	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Pathogenese.....	2
1.1.4 Diagnostik und Einteilung	4
1.1.5 Komorbiditäten	5
1.1.6 Therapiestrategien	6
1.2 Vagusnervstimulation (VNS)	7
1.2.1 Invasive VNS bei Epilepsie und Depression.....	7
1.2.2 Weitere mögliche Einsatzgebiete der VNS.....	9
1.2.3 Transkutane VNS (tVNS) am äußeren Gehörgang	10
1.2.4 Rationale für den Einsatz von tVNS bei chronischem Tinnitus	11
1.3 Zielsetzung der Arbeit	12
2. Methoden und Materialien	14
2.1 Beschreibung der klinischen Studie	14
2.1.1 Studiendesign.....	14
2.1.2 Patientenkollektiv	15
2.1.3 Studienablauf	15
2.1.4 Vergleichsgruppe	16
2.2 Stimulationsgerät	17
2.3 Messmethoden und Datenerhebung.....	18
2.3.1 Tinnitusfragebogen nach Goebel und Hiller (TF)	20
2.3.2 Tinnitus Handicap Inventory (THI)	20
2.3.3 Tinnitus-Beeinträchtigungsfragebogen-12 (TBF-12).....	20
2.3.4 Beck Depressionsinventar (BDI)	21

2.3.5 WHO Quality of Life Questionnaire (WHOQOL).....	21
2.3.6 Clinical Global Impression Change (CGI-C).....	21
2.3.7 Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ).....	22
2.3.8 Tinnitus numerische Ratingskalen (NRS)	22
2.3.9 Audiometrie	22
2.3.10 Neuropsychologische Testung	23
2.3.11 Elektrokardiografie (EKG).....	23
2.3.12 Stimulationsdaten des Prüfgerätes.....	23
2.3.13 Begleitmedikation	23
2.3.14 Unerwünschte Wirkungen und Ereignisse	24
2.3.15 Komorbidität	24
2.4 Statistische Auswertung.....	24
2.5 Verwendete Geräte und Software	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Stichprobenbeschreibung	27
3.2 Studienabbrüche (Dropouts)	30
3.3 Primärer Endpunkt: TF nach Goebel und Hiller	31
3.3.1 Klinisch relevante Verbesserung im TF	31
3.3.2 Verlauf des TF in Studienpopulation und Vergleichsgruppe.....	32
3.4 Sekundäre Endpunkte: Wirksamkeit und klinische Leistungsfähigkeit.....	34
3.4.1 THI	35
3.4.2 TBF-12	36
3.4.3 BDI	36
3.4.4 WHOQOL	37
3.4.5 CGI-C.....	38
3.4.6 Tinnitus numerische Ratingskalen (NRS)	38
3.5 Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung	40
3.5.1 Unerwünschte Ereignisse.....	40

3.5.2 Kardiale Nebenwirkungen.....	40
3.5.3 Neuropsychologische Testung	43
3.5.4 Stimulationsdaten	43
4. Diskussion.....	44
4.1 Wirksamkeit	44
4.1.1 Tinnitus.....	44
4.1.2 Depression.....	45
4.2 Sicherheit, Verträglichkeit und Handhabung.....	46
4.2.1 Nebenwirkungen von tVNS gegenüber invasiver VNS	46
4.2.2 Kardiale Nebenwirkungen.....	47
4.3 Ausblick	48
5. Zusammenfassung	51
6. Anhang	52
6.1 Allgemeine Hinweise.....	52
6.2 Abkürzungsverzeichnis.....	53
6.3 Literaturverweise	56
6.4 Publikationen	65
6.5 Erklärung	66
6.6 Danksagung.....	67
6.7 Lebenslauf	68

1. EINLEITUNG

1.1 CHRONISCHER TINNITUS

1.1.1 DEFINITION

Als Tinnitus (lateinisch „tinnitus aurium“ = „Klingen der Ohren“) wird ein vom Patienten subjektiv wahrgenommenes Geräusch bezeichnet, dem keine äußere Schalleinwirkung als Ursache zuzuordnen ist [1, 2]. Ursächlich hierfür ist ein pathologischer Prozess der Hörfunktion im weiteren Sinne [3]. Wegen der vielfältigen Erscheinungsbilder und Entstehungsmöglichkeiten (*siehe auch 1.1.3*) wird Tinnitus nicht als konkretes Krankheitsbild, sondern als Symptom einer zu Grunde liegenden Störung im auditorischen System angesehen [1]. Als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Tinnitus gilt Schwerhörigkeit [4].

In Abgrenzung zu den bei Störungen und Erkrankungen der höheren Gehirnfunktionen auftretenden akustischen Halluzinationen (z.B. unter Einfluss psychoaktiver Substanzen oder bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises), die sich in Form von komplexen Höreindrücken – wie beispielsweise Stimmen – äußern [5], wird Tinnitus in der Regel als unstrukturiertes, nicht mit konkreter inhaltlicher Bedeutung verbundenes Geräusch erlebt [6], wie beispielsweise ein Pfeif- oder Brummtönen [7, 8], welches ein- oder beidseitig auftreten kann [6].

Von Tinnitus im engeren Sinne abzugrenzen ist ein als objektiver Tinnitus bezeichnetes, seltener auftretendes Phänomen. Hier kann durch den außenstehenden Untersucher ein körpereigenes Geräusch wahrgenommen oder apparativ gemessen werden (z.B. durch Einführen eines Mikrophons in den äußeren Gehörgang [9]). Als typische Beispiele gelten pulssynchrone Strömungsgeräusche auf Grund von Gefäßanomalien in der Nähe des Hörorganes oder rhythmische, nicht pulssynchrone Geräusche durch myoklonische Kontraktionen der Muskulatur des Mittelohrs [1].

Die vorliegende Arbeit betrachtet im Weiteren ausschließlich den subjektiven Tinnitus.

Als chronischer Tinnitus wird im deutschsprachigen Raum ein Tinnitusleiden definiert, das länger als drei Monate seit dem erstmaligen Auftreten besteht [10]. Während akuter Tinnitus von einer eventuell möglichen kausalen Therapie oft noch positiv beeinflusst wird oder sich

Einleitung

auch eine spontane Besserung einstellt, bleibt ein chronischer Tinnitus in der Regel dauerhaft bestehen [10]. Bisherige therapeutische Interventionen zielen auf Kompensation und Habituation ab [2, 11].

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE

Tinnitus ist ein in der Bevölkerung sehr häufig auftretendes Phänomen. Einmalig auftretender Tinnitus wird von mindestens einem Drittel aller Menschen im Verlauf des Lebens erlebt [12]. In Untersuchungen an hörgesunden, jungen Probanden konnte gezeigt werden, dass in einer nahezu komplett schallisolierten Situation 94 % der Teilnehmer nach wenigen Minuten Tinnitus erleben [13]. In einer aktuellen Studie konnte durch das Tragen von unilateralem Gehörschutz bei 14 von 18 jungen und gesunden Probanden reversibler Tinnitus erzeugt werden [14]. Die Punktprävalenz von chronischem Tinnitus beträgt etwa 10 % bis 15 % der Bevölkerung [4, 15, 16]. Von diesen Patienten wiederum sind 10 % bis 20 % von einem so starken Schweregrad betroffen, dass sie massive Einschränkungen im Alltag erleben [6]. Die Anzahl der betroffenen Personen nimmt stetig mit dem Lebensalter zu [1], wenngleich im Jugendalter bereits Tinnitus immer häufiger auftritt [17]. Die geschlechtsspezifische Verteilung zeigt eine etwas höhere Prävalenz bei Männern [12]. Angesichts dieser Zahlen ist Tinnitus als Volkskrankheit anzusehen. Gesundheitsökonomische Untersuchungen zeigen, dass dadurch erheblicher volkswirtschaftlicher Schaden in Form von Krankheitstagen, Arbeitsausfall, häufigen Arztbesuchen, Berufsunfähigkeit und damit zusammenhängenden weiteren hohen Kosten im Gesundheitssystem entstehen [18–20]. Mit stetig zunehmender Lebenserwartung und zunehmender Lärmexposition in der Freizeit ist darüber hinaus eine weiterhin ansteigende Anzahl an von Tinnitus betroffenen Patienten zu erwarten.

1.1.3 PATHOGENESE

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Modelle zur Entstehung von Tinnitus [21, 22], die verschiedene mögliche Entstehungsorte, Auslöser und Folgeprozesse diskutieren. Ein einheitliches Pathogenesemodell, das für alle Patienten und möglichen Unterformen des Tinnitus zutrifft, existiert bis dato nicht [2, 23]. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Definition von Subgruppen des chronischen Tinnitus mit einem möglicherweise zu postulierenden, jeweils eigenständigen pathogenetischen Hintergrund [24].

Einleitung

Häufig sind in der Anamnese von Tinnituspatienten Erkrankungen im Bereich des Ohres und der Hörbahn bekannt, wie beispielsweise ein akuter oder chronischer Lärmschaden, Infektionen, Schädigungen durch Arzneimittel, Tumoren oder Folgen einer traumatischen Einwirkung [1]. Als Ausdruck der Schädigung des Hörorgans kann eine Hörminderung entstehen, die sehr häufig bei Tinnituspatienten gefunden wird, insbesondere im Bereich der Frequenz, die für das Ohrgeräusch angegeben wird [25, 26]. Eine solche Hörminderung kann oftmals als Ursprung bzw. Auslöser des Tinnitus angesehen werden [23]. Ebenso finden sich aber auch Patienten ohne einen im Audiogramm nachweisbaren pathologischen Prozess [27].

Im Laufe der Chronifizierung des Tinnitus ist das zentrale Nervensystem als bedeutendste Komponente des Krankheitsprozesses, vor allem für dessen Aufrechterhaltung, anzusehen [28]. So bewirkt eine Durchtrennung des Hörnerves, also des möglichen peripheren Auslösers, in aller Regel keine Heilung eines chronischen Tinnitus [29]. Bei Tinnituspatienten zeigen sich gesteigerte Aktivitätsmuster in der zentralen Hörbahn, die als kompensatorische Reaktion auf die auditorische Deprivation verstanden werden können [30]. Über Verbindungen im dorsalen Ncl. cochlearis [31] kann diese Aktivitätszunahme in auditorischen Gehirnarealen auch durch veränderte somatosensorische Afferenzen ausgelöst werden, was eine Erklärung für die Entstehung eines chronischen Tinnitus bei Patienten mit Nacken- und Kiefergelenksbeschwerden darstellt [32]. Bei Tinnituspatienten können jedoch noch weitere zentralnervöse Aktivitätsänderungen außerhalb des auditorischen Systems nachgewiesen werden: Veränderte Aktivitätsmuster finden sich in Gebieten, die der Aufmerksamkeitssteuerung und Informationsverarbeitung dienen (Thalamus, Areale im frontalen und parietalen Kortex), sowie im limbischen System, das der Verarbeitung von Emotionen und der Regulation von Affekten dient [23, 33, 34]. Hier zeigen sich deutliche Parallelen zu Schmerzsyndromen [28, 35], die weitere Beispiele fehlgeleiteter neuronaler Plastizität darstellen [36].

Die Bedeutung nicht-auditorischer Gehirnareale bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von belastendem Tinnitus wird zusätzlich durch die Tatsache unterstrichen, dass bei vielen Patienten mit beeinträchtigendem, klinisch relevantem Tinnitus starker Stress, einschneidende Lebensereignisse oder außergewöhnliche emotionale Belastungen in deren Anamnese zu finden sind [2, 23].

1.1.4 DIAGNOSTIK UND EINTEILUNG

Verschiedene mögliche behebbare Grunderkrankungen, die chronischen Tinnitus verursachen, bzw. damit einhergehen, können durch eingehende Anamnese und weitere audiologische, HNO-ärztliche und bildgebende Untersuchungen identifiziert werden. Eine Übersicht hierzu bietet folgendes, von Kreuzer *et al.* [37] modifizierte Schema der Tinnitus Research Initiative [38]:

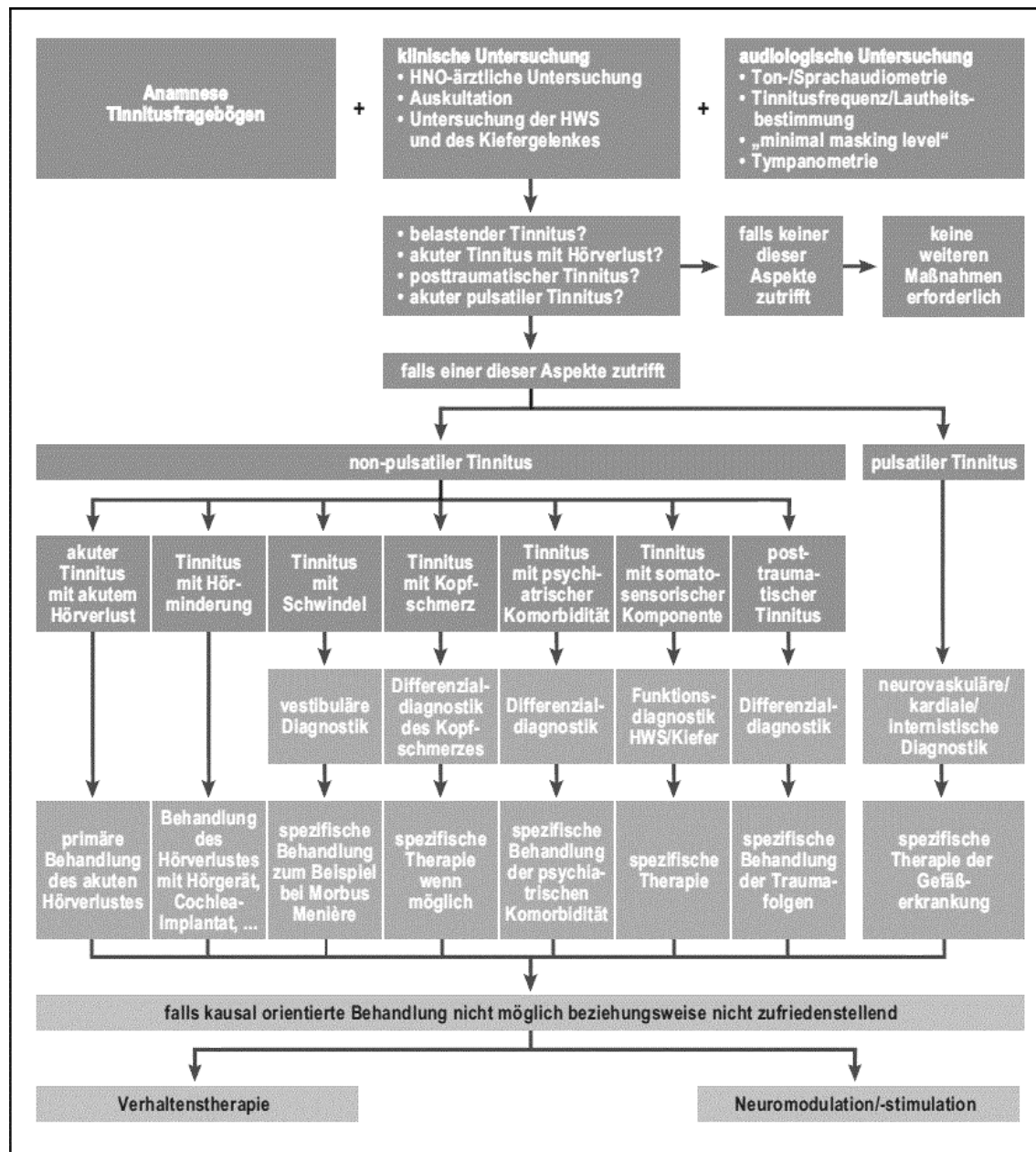


Abbildung 1: Evidenzbasierter diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei chronischem Tinnitus. Mit freundlicher Erlaubnis übernommen aus [37].

Mit Hilfe von gebräuchlichen Selbstbeurteilungsinstrumentarien [39–41] und numerischen Ratingskalen [42] wird die individuelle Beeinträchtigung durch den Tinnitus quantifiziert (siehe

auch 2.3). Darüber hinaus wird mit psychoakustischen Untersuchungen (Tinnitusmatching) die Beschaffenheit (Frequenz, Lautstärke und Minimal-Masking-Level) des erlebten Geräusches charakterisiert [43]. Ein direkter Zusammenhang dieser psychoakustischen Messungen mit der tatsächlichen Beeinträchtigung durch den Tinnitus besteht nicht [44, 45]. Gleichwohl sind die gewonnenen Daten zur intraindividuellen Verlaufsbeobachtung von Interesse [44, 46].

Wie generell jegliche Einteilung von Krankheiten zielt auch die weitere Einteilung bei chronischem Tinnitus darauf ab, hieraus therapeutische Konsequenzen abzuleiten. Neben der Einteilung des Tinnitus gemäß seiner Dauer in akuten und chronischen Tinnitus (*siehe auch 1.1.1*) ist vor allem die Einteilung des Tinnitus bezüglich des Grades der Beeinträchtigung bedeutend. Es hat sich etabliert, hierfür zwischen kompensiertem – die Lebensqualität nicht wesentlich einschränkenden – und nicht behandlungsbedürftigem Tinnitus, sowie dekompenziertem – den Lebensalltag deutlich einschränkenden – und behandlungsbedürftigem Tinnitus zu unterscheiden [10]. Als klinisches Kriterium zur Festlegung wird im deutschsprachigen Raum vor allem die Punktzahl im Tinnitusfragebogen nach Goebel und Hiller verwendet [39]. Darüber hinaus ist im klinischen Alltag ebenso die Einteilung des Tinnitus-Schweregrades nach Biesinger *et al.* [47] gebräuchlich.

1.1.5 KOMORBIDITÄTEN

Tinnitus als komplexes, syndromales Krankheitsbild geht sehr häufig mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen einher, die teilweise als möglicher kontribuierender Faktor eines Tinnitus, teilweise als mögliche Folge des Tinnitus angesehen werden können [48].

Überdurchschnittlich häufig sind Tinnituspatienten zusätzlich von Komorbiditäten aus dem psychiatrischen Spektrum betroffen: So zeigen beispielsweise Belli *et al.* eine signifikant erhöhte Prävalenz (26,7 %) von psychiatrischen Erkrankungen bei Tinnituspatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (5,6 %) auf [49].

Ein Zusammenhang besteht zu depressiven Erkrankungen. Bei Tinnituspatienten, die sich in ärztliche Behandlung begeben, finden sich je nach Untersuchung in bis zu 78 % der Fälle schwere depressive Episoden [50]. Auch besteht in mehreren Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schweregrad des Tinnitus und Prävalenz für Depression [50]. Bis zu 25 % der Tinnituspatienten leiden zusätzlich unter Angststörungen [49, 51]. Ähnliche Prävalenzraten finden sich zudem für somatoforme Störungen (27 % – 42 %) [52, 53] und Schlafstörungen (25 – 77 %) [54]. Diese Begleiterkrankungen erhöhen den Leidensdruck durch

den Tinnitus gravierend [37] und sind regelhaft bei Patienten mit schwerer Belastung durch den Tinnitus zu finden [50].

Aus dem Bereich der HNO-Heilkunde liegen bei Tinnituspatienten sowohl (Lärm-) Schwerhörigkeit (bei ca. 30 %) [4] als auch Hyperakusis (bei ca. 40 %) [55] überdurchschnittlich häufig vor und erzeugen zusätzlichen Leidensdruck. Tritt die Hyperakusis stark in den Vordergrund und führt diese in Form einer Phonophobie zu ausgeprägtem Vermeidungsverhalten, kann dadurch der Krankheitsprozess zusätzlich verstärkt aufrechterhalten werden [37].

1.1.6 THERAPIESTRATEGIEN

Analog zu den vielfältigen möglichen Ursachen von chronischem Tinnitus und der individuell hoch variablen Belastung gestaltet sich die Behandlung von Patienten mit chronischem Tinnitus komplex. Es gibt bisher noch keinen effektiven und umfassenden kausalen Therapieansatz [19]. Etablierte Therapieformen zielen vielmehr auf Habituation und Kompensation ab [11]. Häufig durchläuft ein Patient konsekutiv verschiedene mögliche Therapieverfahren oder erhält eine Kombination dieser [11].

Am Anfang jeglicher therapeutischer Intervention stehen psychoedukative Maßnahmen (welche bei Tinnitus im Allgemeinen als Counseling bezeichnet werden) [37]. Beim Counseling stehen eine für den Patienten nachvollziehbare Aufklärung über das Krankheitsbild und dessen prinzipielle Gutartigkeit sowie das umfassende Eingehen auf und Erarbeiten von Lösungsansätzen für die vom Patienten erlebten Einschränkungen und Beschwerden im Zentrum [56]. Bei einem Großteil der Patienten kann dadurch bereits ein ausreichender therapeutischer Effekt erzielt werden [37]. Counseling ist ein wichtiger Bestandteil aller etablierten Therapiestrategien für chronischen Tinnitus [56].

Für die kognitive Verhaltenstherapie, die darauf abzielt, ungünstige Kognitionen, Gefühlsantworten und Verhaltensweisen im Zusammenhang mit dem Tinnitus zu erkennen und zu modifizieren, konnte in mehreren Studien Wirksamkeit belegt werden [57]; sie gilt als Therapiemethode mit der besten Evidenzlage. Ein weiteres, verbreitetes Therapiekonzept ist die Tinnitus-Retraining-Therapie, die Counseling mit akustischer Stimulation durch Tinnitus-Masker kombiniert [58]. Zusätzlich zeigen Entspannungsverfahren [59–61] positive Effekte. Zudem wird versucht die Wahrnehmung des Geräusches mittels Hörgeräten [62] und Cochlea-Implantaten [63], die die oft vorliegende Schwerhörigkeit kompensieren, und Tinnitus-

Maskern [64], die ablenkende Geräusche erzeugen, zu modifizieren. All diese Maßnahmen können unter dem Übergriff der Habituation, also „Lernen mit dem Geräusch zu leben“, und dem Aneignen von Copingstrategien zusammengefasst werden.

Vielfältige medikamentöse Behandlungsansätze wurden bei chronischem Tinnitus bis dato ohne positive Ergebnisse evaluiert [6]. Hierfür wurden verschiedene Substanzen beispielsweise aus den Klassen der Antidepressiva, Benzodiazepine und Antikonvulsiva getestet [65]. Die prinzipielle medikamentöse Behandelbarkeit wird durch die Beobachtung untermauert, dass die intravenöse Applikation des Lokalanästhetikums Lidocain bei einem großen Teil der Patienten den Tinnitus temporär unterdrückt [66]. Der Gebrauch von Lidocain wird jedoch durch das Nebenwirkungsprofil, die ausschließlich intravenöse Wirksamkeit und die nur temporäre Wirkung in der Tinnitusmodulation limitiert [67]. Häufige Begleitsymptome bei Tinnitus wie Depression, Angst- und Schlafstörungen können dagegen effektiv medikamentös beeinflusst werden [54, 65].

Intensive klinische Forschung findet derzeit auf dem Gebiet der neuromodulatorischen Verfahren statt. In Therapiestudien zeigten sich Hinweise auf die prinzipielle Wirksamkeit von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) [68]. Weitere Verfahren wie epidurale Stimulation [69], externe kraniale Gleichstromstimulation [70] und spezifische akustische Stimulationsverfahren [71] befinden sich ebenfalls im experimentellen Stadium. Diesem Bereich experimenteller neuromodulatorischer Verfahren lässt sich die klinische Studie, die in dieser Arbeit behandelt wird, ebenso zuschreiben.

1.2 VAGUSNERVSTIMULATION (VNS)

1.2.1 INVASIVE VNS BEI EPILEPSIE UND DEPRESSION

Die Stimulation des N. vagus mittels eines implantierten Neurostimulators wurde ursprünglich als Therapie von medikamentös nicht kontrollierbaren Epilepsiesyndromen entwickelt. In Tierexperimenten konnte der Einfluss auf Aktivierungsmuster im Elektroenzephalogramm (EEG) schon früh nachgewiesen [72] und schließlich auch in klinischen Studien an Probanden und Patienten [73, 74] bestätigt werden. Die Zulassung der FDA zur Behandlung der Epilepsie erfolgte im Jahr 1997 [75] und lieferte vielversprechende Erfolge [76]. Das – ähnlich einem

Einleitung

Herzschrittmacher – im Brustbereich implantierte Stimulationsgerät nimmt dabei über Elektroden auf den linken N. vagus in dessen Verlauf im Halsbereich Einfluss [76].

Im Zuge der Behandlung mit VNS fiel in den Zulassungsstudien eine Verbesserung der Stimmungslage unabhängig von der Reduktion der Anfallshäufigkeit auf [77, 78], woraufhin die Wirkung auf Depression in klinischen Studien genauer untersucht wurde [79–81]. Hier konnten Ansprechraten von 40 % (definiert als Reduktion auf höchstens 50 % des Ausgangswertes im verwendeten Hamilton-Depressions-Score) erreicht werden [79], welche nach längerer Behandlungsdauer noch erhöht werden konnten [81]. Bei Stimulation über einen Zeitraum von einem Jahr waren Remissionsraten von 29 % (definiert als Punktwert von höchstens 10 im verwendeten Hamilton-Depressions-Score) nachweisbar [81]. Die Ergebnisse konnten in weiteren Studien reproduziert werden [82, 83]. Die Zulassung durch die FDA zur Behandlung therapierefraktärer Depressionen erfolgte schließlich im Jahr 2005 [75].

VNS stimuliert afferente Fasern des N. vagus, die zum Ncl. tractus solitarii im Hirnstamm als primärem Projektionsort verlaufen [84]. Es bestehen vielfältige weitere neuronale Projektionen: In der funktionellen Bildgebung zeigen sich bei invasiver VNS Aktivitätsänderungen unter anderem in Thalamus, limbischem System, Kleinhirn, orbitofrontalem Kortex, Hypothalamus und Medulla oblongata [85–87].

Die Behandlung mittels invasiver Vagusnervstimulation ist mit diversen Nebenwirkungen und Risiken verbunden: Am häufigsten treten Husten während der Stimulation, Halsschmerzen sowie Heiserkeit und Stimmveränderungen auf [76, 88]. Darüber hinaus ist für die Therapie ein operativer Eingriff mit den zugehörigen chirurgischen und postoperativen Risiken, wie Nervenverletzungen und Infektionen, notwendig [74, 76]. Auch konnte bei prädisponierten Patienten eine Zunahme des Risikos für die Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms im Zuge des parasympathischen Effektes der Bronchokonstriktion festgestellt werden [89]. Die Kosten für Stimulator und Implantation desselbigen sind darüber hinaus sehr hoch [90], weswegen auch aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten der Vorbehalt für Patienten mit schwerster Krankheitsbelastung sinnvoll erscheint (in einem Antrag der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie an das DIMDI zur Einführung eines OPS-Kodes für die Implantation eines VNS-Geräts wird von Kosten zwischen 12 000 € und 17 000 € ausgegangen [91]).

1.2.2 WEITERE MÖGLICHE EINSATZGEBIETE DER VNS

Aus anatomischen und physiologischen Überlegungen ist ein positiver Einfluss von VNS bei verschiedenen Erkrankungen denkbar und derzeit Gegenstand der Forschung:

In den bisherigen Therapiestudien zu VNS wurde ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss der VNS auf kognitive Leistungen gelegt [80]. Beispielsweise zeigte sich eine signifikant verbesserte Worterkennungsleistung in einem verblindeten Testumfeld bei Epilepsiepatienten mit implantiertem VNS-Gerät unter milder Stimulationsintensität von 0,50 mA im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Stimulation [92]. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde eine Pilotstudie bei zehn Patienten mit M. Alzheimer durchgeführt, in welcher nach einem Stimulationszeitraum von sechs Monaten sieben der zehn teilnehmenden Patienten als Responder in den verwendeten demenzspezifischen Beurteilungsinstrumenten gewertet werden konnten [93].

Analog zur in 1.2.1 beschriebenen Verbesserung der Affektlage zeigte sich bei Epilepsiepatienten, welche mit VNS erfolgreich (mehr als 50 % Reduktion der Anfallsanzahl) behandelt wurden, eine signifikante Verminderung von Angstgefühlen [94]. Ein Einsatz der VNS bei Angststörungen wurde daraufhin in einer Pilotstudie erprobt, in welcher bei über vierjährigem Beobachtungszeitraum eine signifikante Reduktion im verwendeten Beurteilungsinstrument (Hamilton Anxiety Rating Scale) nachzuweisen war [95]. Weitere Studien, insbesondere mit randomisiertem, kontrolliertem Design wurden bisher jedoch nicht durchgeführt.

Auch ein Einsatz von VNS bei Schmerzerkrankungen wird in Erwägung gezogen. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass mittels VNS die Schmerzschwelle angehoben werden kann [96]. Fallstudien und eine Pilotstudie zu Kopfschmerzerkrankungen deuten auf eine mögliche Reduktion der Häufigkeit und Intensität hin [97, 98].

Durch die potentielle Aktivierung des parasympathischen Teils des autonomen Nervensystems erscheint eine positive Wirkung bei Herzerkrankungen plausibel [99]. In Experimenten am Tiermodell mit induzierter Herzinsuffizienz konnten signifikante Veränderungen echokardiografischer, laborchemischer und molekularer Marker nachgewiesen werden [100]. Erste offene Pilotstudien an Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zeigten signifikante Verbesserungen in NYHA-Klassifikation und linksventrikulärer Pumpfunktion [100, 101].

Weiterhin konnte in Tierversuchen mit VNS über einen anticholinergen antiinflammatorischen Signalweg eine Modifikation und Reduktion proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden, was eine mögliche Therapieoption bei chronisch entzündlichen Krankheiten hervorbringen könnte [102].

1.2.3 TRANSKUTANE VNS (tVNS) AM ÄUßEREN GEHÖRGANG

Die Oberflächensensibilität am äußeren Gehörgang wird auf kleinem Raum durch verschiedene Nerven vermittelt. So finden sich dort sowohl Fasern des Plexus cervicalis (N. auricularis magnus), des N. trigeminus (N. auriculotemporalis) als auch des N. vagus (R. auricularis N. vagi) [103]. In anatomischen Untersuchungen an 14 menschlichen Leichen wurde ein Bereich identifiziert, der durch den Ohrast des N. vagus innerviert wird [103]. Bei einigen Menschen kann durch Reizung des Ohrastes des N. vagus beispielsweise ein Hustenreflex oder andere vegetative Reaktionen ausgelöst werden [104]. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „Arnold’s nerve“ beschrieben [105]. Das Innervationsgebiet des R. auricularis N. vagi wird bei der transkutanen Vagusnervstimulation mit Hilfe eines externen Neurostimulators elektrisch stimuliert. Man bedient sich hierbei der Technik der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS), die unter anderem bei Schmerzsyndromen eingesetzt wird [106]. Analog zur invasiven Vagusnervstimulation sollen damit gezielt die Kerngebiete des N. vagus und deren weitere Projektionsorte beeinflusst werden. Die Idee der tVNS stellt somit von der Grundüberlegung her einen nahe liegenden und leicht durchführbaren Ansatz dar, die Möglichkeiten der Vagusnervstimulation zu nutzen und gleichzeitig die Nachteile der invasiven VNS (*siehe 1.2.1*) weitgehend zu minimieren.

In mehreren Untersuchungen an gesunden Probanden konnte aufgezeigt werden, dass bei transkutaner Vagusnervstimulation vergleichbare neuronale Aktivitätsveränderungen zu denen, die bei invasiver Vagusnervstimulation beobachtet werden, nachzuweisen sind. Hierzu zählen im EEG nachweisbare Aktivitätsänderungen von Kerngebieten des N. vagus [107], sowie in zwei unabhängigen fMRI-Studien nachweisbare Aktivitätsänderungen im Thalamus und im limbischen System [108, 109].

Klinische Pilotstudien zur tVNS an Patienten mit Epilepsie oder Depression zeigten ähnliche Ergebnisse wie vergleichbare Studien zur invasiven VNS. Mit tVNS wurden bei einer Gruppe von zehn Patienten bei einzelnen Patienten eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht [110]. In einer Pilotstudie zu Depression und tVNS konnte eine signifikante Verbesserung im BDI erreicht werden [111]. Auch für weitere Indikationen, wie

Schmerzsyndrome [112] und chronische Migräne [113] wird das Verfahren der transkutanen Vagusnervstimulation momentan und in naher Zukunft an Patienten erprobt. Für die hierbei verwendeten tVNS-Geräte hat die Firma cerbomed GmbH die europäische CE-Kennzeichnung erhalten [114].

1.2.4 RATIONALE FÜR DEN EINSATZ VON tVNS BEI CHRONISCHEM TINNITUS

Mehrere Ansätze einer Wirksamkeit von tVNS bei chronischem Tinnitus erscheinen plausibel:

Die aktuell etablierten Therapiemöglichkeiten bei chronischem Tinnitus zielen mittels psychotherapeutischer Maßnahmen oder akustischer Stimulation auf Habituation ab [11]. Hierbei wird von den Patienten ein anderer Umgang mit dem weiterhin vorhandenen Ohrgeräusch erlernt. Die stattfindenden Lernprozesse könnten dabei durch VNS im Sinne einer Lernverstärkung unterstützt werden. In Tierexperimenten konnte eine Verstärkung von Lernvorgängen durch VNS gezeigt werden [115]. Ebenso wurde eine Verstärkung von Lernprozessen beim Menschen mit Hilfe von VNS nachgewiesen [92, 116].

Im Tiermodell an der Ratte konnten die nach Lärm-induziertem Tinnitus aufgetretenen neuronalen und behavioralen Veränderungen mittels VNS, gepaart mit akustischer Stimulation, zurückgeführt werden [117]: Im Vergleich zu unbeeinflussten Labortieren zeigen Versuchstiere nach appliziertem Lärmtrauma (für eine Stunde: Hochfrequenzband um 16 kHz mit einem Schalldruckpegel von 115 dB) im Mikroelektrodenmapping des primären auditorischen Kortex eine signifikant erhöhte kortikale Repräsentation von Tönen mittlerer Frequenzen (2 – 4 Hz), eine signifikant erhöhte Frequenzbandbreite der erregten Neuronen, eine signifikant erhöhte Anzahl an Ausschlägen innerhalb eines rezeptiven Feldes als Antwort auf einen wahrgenommenen Ton sowie eine signifikant erhöhte kortikale Synchronisation in Ruhe [117]. Als behaviorales Korrelat des von den Versuchstieren wahrgenommenen Tinnitus diente ein Versuchsaufbau, der die Verminderung der Schreckreaktion auf ein plötzliches, lautes Geräusch nach vorherigem akustischem Warnsignal im vermuteten Frequenzbereich des Tinnitus untersuchte [117]. Nach mit akustischer Stimulation gepaarter VNS zeigten die Tiere ein Verhalten wie vor der Applikation des Lärmtraumas, während die Kontrolltiere ohne Behandlung als Ausdruck eines fortdauernden Tinnitus keine verminderte Schreckreaktion nach akustischer Warnung zeigten [117]. Dieser Effekt war drei Wochen nach Therapieende weiterhin nachweisbar [117]. Zu diesem Zeitpunkt wurde in einem erneuten Mikroelektrodenmapping bei den VNS-Versuchstieren ein Rückgang der zuvor beschriebenen neuronalen Veränderungen auf das Ausgangsniveau vor dem Lärmtrauma nachgewiesen,

während bei den Kontrolltieren die pathologischen Veränderungen weiterhin nachzuweisen waren [117].

In einigen klinischen Studien zeigten sich Hinweise auf einen positiven Einfluss antidepressiv wirksamer Behandlungen bei chronischem Tinnitus [66, 118]. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei schwerer Betroffenheit durch den Tinnitus häufig eine begleitende Depression vorliegt, deren Behandlung auch zu einer gewissen Besserung des Tinnitus führt [119]. Darüber hinaus konnte in bildgebenden Untersuchungen eine erhöhte Konnektivität Affekt-regulierender Gehirnstrukturen mit auditorischen Arealen bei Tinnituspatienten nachgewiesen werden [120].

Es liegen bereits viele Daten aus Studien zu transkutaner elektrischer Stimulation an Ohrmuschel und Tragus vor, die zwar teils eine Linderung des Tinnitus zeigen konnten, aber insgesamt keinen durchschlagenden Erfolg belegten [121, 122]. Es ist denkbar, dass hierbei eine unbeabsichtigte transkutane Vagusnervstimulation durchgeführt wurde und die gemessenen positiven Effekte darauf zurückzuführen sind. Ein möglicher Hinweis dafür ist zudem die Beobachtung einer Zunahme des Parasympathikotonus, gemessen über eine Zunahme der Hautdurchblutung, bei Patienten mit erfolgreicher Tinnitussuppression nach Promontoriumsstimulation [123].

Mittlerweile wird verschiedenen auditorischen und nicht-auditorischen Gehirnarealen eine große Bedeutung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Tinnitus zugeschrieben. Wie eingangs beschrieben (*siehe 1.1.3*), scheinen Thalamus und limbisches System [124] eine wichtige Rolle in der Pathogenese des chronischen Tinnitus zu spielen. Sowohl bei invasiver als auch bei transkutaner Vagusnervstimulation finden über Verbindungen des Ncl. tractus solitarii als primärem Projektionsort der Stimulation weitergehende, in der funktionellen Bildgebung nachweisbare Aktivitätsänderungen statt, welche unter anderem auch Gehirnareale betreffen, die für den Tinnitus bedeutsam sind, wie beispielsweise Thalamus und limbisches System.

1.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Mit der vorliegenden Arbeit sollen der Verlauf und die Ergebnisse einer einarmigen, offenen klinischen Pilotstudie über transkutane Vagusnervstimulation zur Behandlung von

Einleitung

chronischem Tinnitus, die am Tinnituszentrum Regensburg durchgeführt wurde, dargestellt werden. Darüber hinaus werden diese Ergebnisse im Kontext diskutiert und deren Auswirkungen für zukünftige Therapieansätze dargestellt.

2. METHODEN UND MATERIALIEN

2.1 BESCHREIBUNG DER KLINISCHEN STUDIE

2.1.1 STUDIENDESIGN

Die klinische Studie wurde als einarmige, offene Pilotstudie durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten und die Durchführung der Studie fand monozentrisch am Tinnituszentrum Regensburg [125] statt. Als Sponsor fungierte die Firma cerbomed GmbH, Erlangen [126], die das verwendete Stimulationsgerät entwickelt hat. Da bisher keine Daten zur Wirksamkeit des tVNS-Gerätes zur Behandlung bei Tinnitus vorlagen und demzufolge keine statistische Power-Berechnung möglich war, wurde eine Fallzahl von 30 Patienten angesetzt. Ähnliche Fallzahlen wurden in bisher durchgeführten klinischen Pilotstudien zu neuartigen Therapieansätzen zur Behandlung des chronischen Tinnitus verwendet [59, 60, 127].

Zwischen Studieneinschluss des ersten Patienten und Ende der klinischen Studie war ein Zeitraum von einem Jahr angesetzt. Der erste Patient wurde am 18.03.2010 in die Studie eingeschlossen. Auf Grund eines nach den Kriterien des Studienprotokolles schweren unerwünschten Ereignisses (SAE) (*siehe auch 3.2 und 3.5.2*) wurde die Studie am 13.08.2010 unterbrochen und die teilnehmenden Patienten wurden angewiesen, eine weitere Stimulation zu unterlassen.

Als Studienziel sollten die Sicherheit und Verträglichkeit der tVNS evaluiert sowie erste Daten zur Wirksamkeit in der Behandlung von chronischem Tinnitus gewonnen werden.

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte über die interdisziplinäre Tinnitusprechstunde der Universität Regensburg, über die Tinnitus-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, sowie über eine Annonce auf der Homepage der Deutschen Tinnitus-Liga [128].

Zur orientierenden Einschätzung der Wirksamkeit des mit dieser Studie geprüften Verfahrens wurden zusätzlich die Daten einer historischen Vergleichsgruppe aus dem Tinnituszentrum Regensburg herangezogen (*siehe 2.1.4*).

2.1.2 PATIENTENKOLLEKTIV

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie wurden weibliche und männliche Patienten des Tinnituszentrums Regensburg im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit der Diagnose eines chronischen Tinnitus (Dauer ≥ 6 Monate) bei einem Punktwert von über 30 im Tinnitusfragebogen (TF) nach Goebel und Hiller [39] für die Teilnahme an der Studie ausgewählt. Eine medikamentöse Therapie mit psychoaktiven Substanzen sollte seit mindestens zehn Tagen stabil eingestellt sein. Außerdem sollten in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn keine anderweitigen Behandlungsversuche für chronischen Tinnitus begonnen worden sein. Weitere Kriterien, die eine Aufnahme in die Studie ausschlossen, waren: Eine bestehende Schwangerschaft, Asthma bronchiale (auf Grund theoretisch denkbarer parasympathisch vermittelter bronchokonstriktiver Wirkungen der Vagusnervstimulation), klinisch relevante, schwere internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Substanzmissbrauch in den letzten 12 Wochen vor Studieneintritt, schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese einschließlich intrakranieller invasiver und nicht-invasiver Behandlungsmethoden, Hinweise auf strukturelle Schädigungen im Bereich der Basalganglien oder des Hirnstamms, elektrisch aktive Implantate wie Cochlea-Implantat oder Herzschrittmacher, eine bestehende Hörgerät- oder Noiserversorgung am linken Ohr sowie anatomische Gründe oder pathologische Veränderungen, die gegen die Benutzung der verwendeten Otoplastik sprechen (Missbildungen, dermatologische und infektiologische Erkrankungen im Bereich der linken Ohrmuschel und des äußeren Gehörganges).

2.1.3 STUDIENABLAUF

Vor Studieneintritt wurden bei jedem Patienten im Rahmen der regulären Behandlung am Tinnituszentrum Regensburg durch den Prüfarzt eine allgemeine und spezifische Anamnese, sowie otologische, audiometrische und neurologische Untersuchungen durchgeführt. Bei Möglichkeit und Bereitschaft zur Teilnahme wurden die Patienten ausführlich über den Zweck, Ablauf und mögliche Nebenwirkungen der Studienteilnahme aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme eingeholt. Anschließend erfolgten die Screening- und Baseline-Untersuchung, die individuelle Intensitätsschwellenbestimmung und Grundeinstellung für das Stimulationsgerät. Daraufhin begann im ambulanten Rahmen die 24-wöchige Stimulationsphase. Aus Sicherheitsgründen wurde nicht während des Schlafens stimuliert. Während und nach der Behandlungsphase wurden die Patienten zu genau

definierten Zeitpunkten (nach den Wochen 2, 4, 8, 16, 24 und 28, *siehe auch 2.3*) regelmäßig untersucht. Ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie war jederzeit auf Wunsch des Patienten, bei Incompliance, bei nachträglich auftretenden oder nachträglich festgestellten Ausschlusskriterien oder neu auftretenden gravierenden Nebenwirkungen möglich.

Im Verlauf der Durchführung der klinischen Studie trat bei zwei Patienten unabhängig voneinander jeweils ein kardiales Ereignis mit EKG-Veränderungen auf. Gemäß Studienprotokoll war dies bei einem Patienten als schwere unerwünschte Wirkung (SAE) einzustufen und führte damit am 13.08.2010 zur Unterbrechung der klinischen Studie. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 24 Patienten der ursprünglich geplanten 30 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Die bis dahin aufgezeichneten Daten wurden daraufhin analysiert.

2.1.4 VERGLEICHSGRUPPE

Nach Unterbrechung der klinischen Studie wurden die gewonnenen Daten mit denen einer Vergleichsgruppe (n=46) aus Patienten abgeglichen, die am Tinnituszentrum Regensburg im Zuge einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie zu transkranieller Magnetstimulation (rTMS) einer Scheinbehandlung unterzogen wurden [129].

Das Protokoll dieser rTMS-Studie besteht aus acht einzelnen Studienvisiten: Screening (vor Studieneinschluss), Baseline (am Tag des Studieneinschlusses), Woche 1 (5. Behandlungstag), Woche 2 (letzter Behandlungstag), Woche 3 (Folgeuntersuchung 1), Woche 4 (Folgeuntersuchung 2), Woche 9 (Folgeuntersuchung 3) und Woche 13 (Folgeuntersuchung 4).

Für die Vergleichsgruppe sind demografische und klinische Daten, sowie die Werte im Tinnitusfragebogen nach Goebel und Hiller vorhanden.

Das Datenmanagement erfolgte über die Studiendatenbank der Tinnitus Research Initiative (TRI) [130], die Auswertung der Daten folgte einem spezifischen, a priori festgelegten Analyseschema [131].

2.2 STIMULATIONSGERÄT

Das zur klinischen Prüfung verwendete Gerät der Firma cerbomed GmbH mit der internen Modellbezeichnung *CM02* ist ein tragbares, mit einem Lithium-Akkumulator betriebenes Stimulationsgerät. Die Stimulation erfolgt über eine mit dem Stimulationsgerät per Kabel verbundene Otoplastik mit platinieren Stimulationselektroden, die in den äußeren Gehörgang des linken Ohres eingeführt wird. Die Stimulationselektroden liegen bei korrekter Verwendung auf der Innenseite des Tragus. Die Otoplastik bedarf konstruktionsbedingt keiner speziellen Anpassung an den Patienten. Das Stimulationsgerät kann vom Patienten unter der Kleidung getragen werden und soll bei allen üblichen Alltagstätigkeiten benutzt werden, jedoch aus Sicherheitsaspekten nachts und bei Schlafphasen tagsüber abgenommen werden.

Das Gerät ist durch den Patienten in den zuvor individuell festgelegten Grenzen steuerbar. Die Bedienung erfolgt über drei Tasten, mittels derer das Gerät ein- und ausgeschaltet sowie die Stimulationsintensität reguliert werden kann. Der Betriebszustand wird über zwei Leuchtdioden angezeigt. Über ein externes Netzteil kann das Stimulationsgerät wieder aufgeladen werden. Ein Stimulationsbetrieb mit angeschlossenem Netzteil ist aus Sicherheitsgründen nicht möglich. Das Gerät verfügt über eine USB-Schnittstelle, mit der über ein Verbindungskabel eine Verbindung zu einer Software zur Gerätesteuerung hergestellt werden kann. Mit dieser Software können die Parameter der Stimulation (minimale und maximale Stromstärkenamplitude, Impulsdauer, Impulsfrequenz, Stimulationssequenz) verändert werden sowie die internen Protokolldaten über die Stimulation ausgelesen und dargestellt werden. Modifikationen erfolgten während des Stimulationszeitraumes ausschließlich durch die Prüfarzte am Tinnituszentrum Regensburg im Rahmen der Studienvisiten.

Die Stimulation bestand aus einem on-/off-Rhythmus mit 30 s „on“, gefolgt von 3 Minuten „off“ und einer Impulsfrequenz von 25 Hz.

Die minimale und maximale Stromstärkenamplitude, innerhalb welcher jeder Studienteilnehmer seine Stimulationsintensität frei verändern konnte, wurden vor Beginn der Behandlung in einer individuellen Schwellenwertbestimmung festgelegt. Die Stimulation sollte dabei immer zu einem überschwelligem, das heißt spürbaren Reiz führen, jedoch nicht schmerzhaft sein. Die tägliche Stimulationsdauer war nicht begrenzt. Die Patienten sollten die Stimulation unter Tags möglichst lange und häufig durchführen. Nachts und während Schlafphasen unter Tags musste das Gerät abgenommen werden.

2.3 MESSMETHODEN UND DATENERHEBUNG

Die Datenerhebung begann mit der Screening- und mit der Baseline-Untersuchung, welche beide gemäß Studienprotokoll kombiniert am selben Tag durchgeführt werden konnten. Nach den Wochen 2, 4, 8, 16 und 24 erfolgten protokollgemäße Studienvisiten. Die Stimulationsperiode erstreckte sich von der Baseline-Visite bis zur Visite in Woche 24 (End of Study). Nach Woche 28, also vier Wochen nach Behandlungsende war eine Follow-Up-Untersuchung laut Studienplan vorgesehen.

Die Dokumentation und Archivierung der erhobenen Daten erfolgte papiergebunden für jeden Patienten in einem standardisierten, pseudonymisierten Case Report Form (CRF). Im Fortlauf der Studie wurden die in den CRFs eingetragenen Daten (source data) durch ein unabhängiges Institut (Dr. Josef Reisinger, multi-service-monitoring, Regensburg) gemäß GCP-Guidelines extern monitorisiert.

Tabelle 1 stellt in Übersicht den vor Studienbeginn festgelegten Ablauf der Untersuchungsvisiten zur Datenerhebung mit den einzelnen jeweils festgehaltenen Parametern dar:

	Screening*	Baseline*	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 16	Woche 24**	Woche 28**
TSCHQ	X							
HNO-Untersuchung	X							
Anamnese	X							
Audiometrie	X	X					X	
Lautheitsbestimmung		X					X	
Frequenzbestimmung		X					X	
Minimal-Masking-Level		X					X	
Neuropsychologische Testung		X					X	
TF	X	X	X	X	X	X	X	X
THI	X	X	X	X	X	X	X	X
TBF 12	X	X	X	X	X	X	X	X
Tinnitus NRS	X	X	X	X	X	X	X	X
BDI	X	X	X	X	X	X	X	X
WHOQOL	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-C			X	X	X	X	X	X
EKG	X	X***	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X
Nebenwirkungen			X	X	X	X	X	X
Komorbidität	X	X	X	X	X	X	X	X
* = Screening und Baseline können am gleichen Tag durchgeführt werden. In diesem Fall werden Fragebögen und Audiometrie nur einmal durchgeführt. ** = falls der Patient die Studie abbricht, sollten Woche 24 = End of Study sowie Woche 28 = Follow-Up ausgefüllt werden. *** = EKG sowohl vor als auch nach 30- bis 60-minütiger probatorischer tVNS-Stimulation								

Tabelle 1: Übersicht über die Datenerhebung gemäß Studienprotokoll

Zur Datenerhebung wurden gebräuchliche Messinstrumente benutzt, die in der verwendeten Form und Übersetzung validiert sind [39, 132–134].

2.3.1 TINNITUSFRAGEBOGEN NACH GOEBEL UND HILLER (TF)

Der Tinnitusfragebogen nach Hallam [135], in der deutschen Übersetzung und Validierung von Goebel und Hiller [39], ist das im deutschsprachigen Gebiet am weitesten verbreitete Selbstbeurteilungsinstrument zur Schweregradeinteilung des Tinnitus. Der TF besteht aus 52 Items mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten („stimmt“, „stimmt teilweise“, „stimmt nicht“), die typische Beschwerden von Patienten mit chronischem Tinnitus repräsentieren. Die einzelnen Items werden gewichtet gewertet, woraus sich eine Gesamtpunktzahl von maximal 84 ergibt. 12 der Items sind keinen Skalen zugeordnet. Sie dienen als Plausibilitätsfragen. Die in der englischsprachigen Erstfassung eingeführte Faktorenstruktur mit den Teilskalen „emotionale Belastung“, „Hörprobleme“ und „Schlafstörungen“ wurde nach der Übersetzung ins Deutsche um die Teilskalen „kognitive Belastung“, „Penetranz des Tinnitus“ und „somatische Beschwerden“ erweitert [39].

2.3.2 TINNITUS HANDICAP INVENTORY (THI)

Das Tinnitus Handicap Inventory [40] ist das international am häufigsten verwendete Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Tinnitus Schweregrades und liegt in verschiedenen Übersetzungen vor (deutsche Übersetzung und Validierung im Jahr 2007 durch Kleinjung *et al.* [136]). Das THI besteht aus 25 Items mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten („ja“, „gelegentlich“ und „nein“ [137]), die zu einer Maximalpunktzahl von 100 führen. Im Rahmen der Entwicklung dieses Fragebogens wurden die einzelnen Items zu den Subskalen „Funktion“ (11 Items), „Emotionalität“ (9 Items) und „Katastrophierung“ (5 Items) zugeordnet [134].

Bei der Entwicklung des THI wurden zunächst 45 Items aus Fallberichten, verschiedenen Hör- und Schwindelskalen und Symptomkategorien zusammengestellt. In einer umfassenden Studie wurden 20 Items entfernt und die oben genannten Subskalen eingeführt um ein Messinstrument zur Quantifizierung der Auswirkungen des Tinnitus auf Alltagsbeeinträchtigung und Lebensqualität zu erhalten [134, 138].

2.3.3 TINNITUS-BEEINTRÄCHTIGUNGSFRAGEBOGEN-12 (TBF-12)

Dieses Selbstbeurteilungsinstrument ist eine Kurzversion des THI, die aus den zwölf Items mit der angenommenen höchsten Änderungssensitivität besteht [41].

2.3.4 BECK DEPRESSIONSINVENTAR (BDI)

Zur Erfassung depressiver Symptomatik und deren Veränderung wurde das Beck Depressionsinventar [139, 140] verwendet, welches ein weit verbreitetes, allgemein anerkanntes Selbstbeurteilungsinstrument im Rahmen affektiver Störungen darstellt. Die einzelnen Items wurden aus klinischer Beobachtung von Symptomen gewonnen, die bei depressiven Patienten häufig, bei nicht depressiven Patienten selten auftreten. Depression wird dabei als komplexe Störung aufgefasst, die ihre Ursachen aus affektiven, kognitiven, motivationalen, somatischen und behavioralen Bestandteilen bezieht.

Die Items wurden zu 21 Gruppen von Aussagen zusammengefasst: „Traurige Stimmung“, „Pessimismus“, „Versagen“, „Unzufriedenheit“, „Schuldgefühle“, „Strafbedürfnis“, „Selbsthass“, „Selbstanklagen“, „Selbstmordimpulse“, „Weinen“, „Reizbarkeit“, „Sozialer Rückzug und Isolierung“, „Entschlussfähigkeit“, „Negatives Körperbild“, „Arbeitsunfähigkeit“, „Schlafstörungen“, „Ermüdbarkeit“, „Appetitverlust“, „Gewichtsverlust“, „Hypochondrie“ und „Libidoverlust“. Die Beantwortung der Items erfolgt in vier Stufen („nicht vorhandene“, „leichte“, „mäßige“ und „starke“ Ausprägung der Beeinträchtigung) [141].

2.3.5 WHO QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (WHOQOL)

Die Lebensqualität bzw. deren Änderung im Zuge der therapeutischen Intervention wurde mit dem Quality of Life Questionnaire der World Health Organisation (WHOQOL) [142] erfasst. Das verwendete Fragebogeninstrument WHOQOL-BREF ist die aus 26 Items bestehende Kurzversion des detaillierten WHOQOL-100 und besitzt die vier Subdomänen „physisches Wohlbefinden“, „psychisches Wohlbefinden“, „soziale Beziehungen“ und „Umwelt“ [142].

2.3.6 CLINICAL GLOBAL IMPRESSION CHANGE (CGI-C)

Eine modifizierte Skala zur Einschätzung des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression Scale [143]) wurde zur Selbsteinschätzung der Beschwerden des Patienten als Verlaufsparemeter erfasst. Es wurde lediglich die aktuell subjektiv erlebte Veränderung der CGI im Zuge der Behandlung im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn verwendet. Sieben Antworten waren möglich: „Sehr starke Verbesserung“, „starke Verbesserung“, „geringe Verbesserung“, „keine Veränderung“, „geringe Verschlechterung“, „starke Verschlechterung“ und „sehr starke Verschlechterung“. Für die statistischen Analysen wurden

die Möglichkeiten 1 bis 3 zu „Verbesserung“ und die Möglichkeiten 5 bis 7 zu „Verschlechterung“ der Symptome zusammengefasst.

2.3.7 TINNITUS SAMPLE CASE HISTORY QUESTIONNAIRE (TSCHQ)

Mittels des Tinnitus Sample Case History Questionnaire [144] wurden demografische Daten und klinische Merkmale der Studienpatienten standardisiert erfasst. Neben Alter und Geschlecht der Patienten werden der Zeitpunkt des Beginns und das Patientenalter bei Beginn der Tinnituserkrankung, die Lateralisation und die subjektive Beschreibung (als Freitextfeld) des Tinnitus aufgezeichnet.

2.3.8 TINNITUS NUMERISCHE RATINGSKALEN (NRS)

Numerische Ratingskalen für Tinnitus (NRS) wurden verwendet, um einzelne Qualitäten des Tinnitus zu erfassen. Die numerischen Ratingskalen zielen auf den Charakter des Ohrgeräusches ab, während die oben genannten validierten Messinstrumente mehr auf die Beeinträchtigung durch den Tinnitus fokussieren [42, 145].

Die verwendeten Skalen erfassen die Punkte „Discomfort“ („Wie unbehaglich ist Ihr Tinnitus im Moment, wenn alles um Sie herum leise ist?“), „Loudness“ („Wie stark oder laut ist Ihr Tinnitus momentan?“), „Annoyance“ („Wie lästig ist Ihr Tinnitus im Moment?“), „Ignorability“ („Wie leicht fällt es Ihnen im Moment, Ihren Tinnitus zu ignorieren?“) und „Unpleasantness“ („Wie unangenehm ist Ihr Tinnitus im Moment?“), jeweils in Abstufungen von 0 (entspricht keiner Beeinträchtigung) bis 10 (entspricht stärkster Beeinträchtigung) [24].

2.3.9 AUDIOMETRIE

Zu Beginn und am Ende der klinischen Studie wurde eine Tonaudiometrie im Standardbereich von 125 Hz bis 8 000 Hz durchgeführt. Ebenso wurden Tinnitus-spezifische audiometrische Parameter wie Minimal-masking-level, Lautheits- und Frequenzbestimmung des Tinnitus erfasst.

2.3.10 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG

Die Leistungen bzw. Beeinträchtigungen der Patienten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzentration und Merkfähigkeit wurden mit dem validierten Test „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ [146] zu Beginn und am Ende der Stimulationsphase gemessen. Dabei wurden die Testblöcke „Alertness“, „Arbeitsgedächtnis“ und „geteilte Aufmerksamkeit“ verwendet.

2.3.11 ELEKTROKARDIOGRAFIE (EKG)

Um eventuell auftretende kardiale Auswirkungen der tVNS zu detektieren, wurden regelmäßig 12-Kanal-EKG-Aufnahmen durchgeführt. Zur Aufzeichnung der Elektrokardiogramme wurde ein Standardgerät (*siehe 2.5*) verwendet. Die EKGs wurden anschließend auf allgemeine Veränderungen zum Vorbefund, im Speziellen auf Änderungen des Herzrhythmus sowie auf Verzögerungen der Erregungsleitung (PQ-Zeit, QRS-Dauer, QTc-Zeit) überprüft. Die Patienten wurden in Rückenlage bei ausgeschaltetem Neurostimulator untersucht. Bei unklaren Befunden im EKG erfolgte routinemäßig eine Zweitbegutachtung durch einen erfahrenen Kardiologen.

2.3.12 STIMULATIONSDATEN DES PRÜFGERÄTES

Bei jeder Studienvisite wurde das jeweilige Stimulationsgerät des Probanden an die Computerschnittstelle angeschlossen und der interne Speicher des Neurostimulators ausgelesen. Zu vordefinierten Ereignissen (Einschalten des Gerätes, Ausschalten des Gerätes, Intensitätsänderung) wurden jeweils die aktuelle Zeit und die Stimulationsstärke (in mA) aufgezeichnet. Daraus wurden nach Studienende die durchschnittliche Stimulationsintensität, die durchschnittliche tägliche Stimulationsdauer und die Gesamtstimulationsdauer errechnet.

2.3.13 BEGLEITMEDIKATION

Die aktuell eingenommene Medikation der Patienten wurde bei jeder Studienvisite dokumentiert. Es wurden Wirkstoff, Dosis und Einnahmeschema sowie alle Änderungen dieser Parameter festgehalten.

2.3.14 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN UND EREIGNISSE

Unerwünschte Wirkungen während des Studienzeitraumes wurden ebenfalls bei jeder Untersuchung festgehalten. Es wurde die genaue Art, Dauer und der subjektive Schweregrad der unerwünschten Wirkung festgehalten. Ferner wurde unmittelbar überprüft, ob es sich dabei um ein unerwünschtes Ereignis (AE) oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) mit möglichen Konsequenzen zum weiteren Ablauf der klinischen Studie handelte [147].

2.3.15 KOMORBIDITÄT

Begleiterkrankungen der Patienten, deren Änderung oder Neuauftreten wurden regelmäßig überprüft und festgehalten.

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Nach Abschluss der klinischen Studie wurden die Daten im Tinnituszentrum Regensburg in die Studiendatenbank der Tinnitus Research Initiative (TRI) [130] eingegeben. Dabei handelt es sich um eine von der Firma ManaThea, Regensburg, entwickelte Datenbank gemäß den regulatorischen Vorgaben von FDA und GCP für das internationale, multizentrische TRI-Projekt [131]. Im Zuge der Dateneingabe erfolgte eine nochmalige Kontrolle und Abklärung etwaiger Unstimmigkeiten oder fehlender Parameter zur Validierung der Daten durch eine zweite Person, die nicht unmittelbar mit der Dateneingabe betraut war. Die Gesamtpunktwerte aller Fragebögen (TF, THI, TBF-12, BDI, WHOQOL) wurden nach den jeweiligen Handbüchern und Literaturvorgaben berechnet. Anschließend erfolgte der Export der Datensätze aus der Datenbank und deren statistische Auswertung.

Als Outcomekriterien wurden gemäß den Studienendpunkten festgelegt: Die Differenz des Gesamtwertes des Tinnitusfragebogens nach Goebel und Hiller (TF) zwischen Baseline (Beginn der Behandlung) und Woche 24 (Ende der Behandlung) als primäres Kriterium, sowie als sekundäre Kriterien das Auftreten unerwünschter Ereignisse, der Verlauf von TF, THI, TBF-12, BDI, CGI, WHOQOL, der numerischen Ratingskalen, des EKG-Bildes und der neuropsychologischen Testung. Hierbei wurden jeweils die Parameter unter akuter tVNS im Vergleich zur Baseline bzw. im Vergleich zur Vergleichsgruppe untersucht, um weitere Hinweise auf die Sicherheit und klinische Leistungsfähigkeit des tVNS-Gerätes zu erhalten.

Methoden und Materialien

Die Studie wurde vor Beginn mit den jeweiligen Outcomeparametern in einer Online-Datenbank für klinische Studien (clinicaltrials.gov) registriert (Accession code: NCT01176734).

Die Eigenschaften des Patientenkollektives, wie demografische Daten oder Gesamtpunktwert in den Fragebögen, wurden für alle Patienten erfasst und deskriptiv analysiert. Dabei wurden für stetige Variablen folgende Parameter berechnet: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum, 25 %- und 75 %-Quartile. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem Alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt.

Zur Analyse des primären Endpunktes wurde die Veränderung des TF-Gesamtpunktwertes deskriptiv dargestellt. Als klinisch relevante Verbesserung wurde in Anlehnung an die Literatur [132] eine Differenz von mindestens 5 Punkten zwischen Beginn (Baseline) und Ende der Behandlung festgelegt. Mit Cohens d wurde das Ausmaß der Effektstärke der Veränderung des TF-Gesamtpunktwertes dargestellt, wobei $d=0,2$ einen kleinen, $d=0,5$ einen mittleren und $d=0,8$ einen starken Effekt beschreibt [148]. Auf statistische Signifikanz der Differenz im TF wurde mit dem gepaarten t-Test nach Student getestet [149].

Zur statistischen Analyse des Vergleichs zwischen Studienpopulation und rTMS-Kontrollgruppe hinsichtlich des Verlaufs im TF wurden für die jeweiligen Visitenzeitpunkte ungepaarte t-Tests der Differenz im TF zum Baseline-Wert durchgeführt [149].

Die sekundären Endpunkte (Veränderung der Fragebogenpunktwerte, klinische Parameter) wurden ebenfalls deskriptiv und tabellarisch dargestellt. Zudem wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA) auf statistische Signifikanz der Veränderungen über den Faktor Zeit getestet [150].

Zur Darstellung der Verträglichkeit erfolgten deskriptiv die Auflistung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen und deren Häufigkeiten. Bei Patienten, die vorzeitig aus der Untersuchung ausgeschieden sind, erfolgte zusätzlich eine gesonderte Dropout-Analyse.

Ferner wurden die gewonnenen Daten aus den EKG-Aufzeichnungen auf Veränderungen untersucht und mittels gepaarter t-Tests nach Student auf Signifikanz getestet [149] sowie die Effektstärke nach Cohen bestimmt [148].

Bei fehlenden Werten durch die Unterbrechung der Studie, bzw. bei vorzeitigem Ausscheiden eines Patienten aus der klinischen Studie wurden die Werte unter Verwendung der Last-

observation-carried-forward (LOCF) Methode extrapoliert und im Rahmen der Analyse der ITT-Population (Intention to treat) ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der PP-Population (Per protocol) des primären Endpunkts ohne diese extrapolierten Daten.

Die Ergebnisse werden auf Grund des Pilotcharakters der Studie ohne Korrektur für multiples Testen dargestellt, was bei der weiteren Interpretation der Daten zu beachten ist.

2.5 VERWENDETE GERÄTE UND SOFTWARE

Für die tVNS wurde der Neurostimulator mit der internen Bezeichnung *CM02* der Firma cerbomed GmbH, Erlangen verwendet.

Zur Aufzeichnung der Elektrokardiogramme wurde ein Standardgerät (CORINA, GE Medical Systems Information Technology Inc., Milwaukee, USA mit der Software GE Cardiosoft der General Electric Company, New York, USA) verwendet.

Zur computerbasierten neuropsychologischen Testung wurde die Software „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Version 2.3“ der Firma PSYTEST - Psychologische Testsysteme, Herzogenrath [146] verwendet.

Die Dateneingabe erfolgte über eine web-basierte Eingabemaske in die Studiendatenbank der Tinnitus Research Initiative (TRI) [130].

Die Statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS 22.0 und Microsoft Excel 2010.

Zur Erstellung dieser Dissertation wurden Microsoft Word 2013, Microsoft Excel 2010 und Citavi Team 4.4 verwendet.

3. ERGEBNISSE

3.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG

Die ITT-Stichprobe (n=24) umfasst alle teilnehmenden Patienten, die sich mindestens der Baseline-Visite sowie einer weiteren Studienvsiste unterzogen haben. Statistische Analysen dieses Patientenkollektivs wurden für die Analyse der Wirksamkeit und klinischen Leistungsfähigkeit verwendet. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode (last observation carried forward) ergänzt.

Die PP-Stichprobe (n=13) umfasst diejenigen Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Unterbrechung der Studie regulär an allen Visiten der Studie teilgenommen haben.

Die Dropout-Stichprobe (n=11) umfasst jene Patienten, die die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendeten. Zusätzlich zu diesen zehn Patienten, auf die in 3.2 eingegangen wird, konnten von einem Studienpatienten auf Grund von Incompliance keine weiteren Daten erhoben werden, weshalb dieser zur Dropout-Stichprobe hinzugezählt wird.

Die rTMS-Sham-Stichprobe (n=46) ist das Patientenkollektiv, das im Rahmen einer anderen Studie (Behandlung mit rTMS bei chronischem Tinnitus, siehe 2.1.4) in einen Scheinbehandlungsarm randomisiert wurde. Für dieses Vergleichskollektiv ist neben demografischen und klinischen Daten lediglich der Verlauf des TF verfügbar.

Ergebnisse

Die folgende *Tabelle 2* zeigt eine Übersicht über die demografischen Daten der verschiedenen Patientenkollektive: Patientenalter bei Studieneinschluss, Geschlecht, Patientenalter bei erstmaligem Auftreten des Tinnitus, die Gesamtdauer des Tinnitus bei Studieneinschluss, die Lateralisation des Tinnitus sowie die durchschnittliche Hörschwelle der Patienten.

	ITT-Stichprobe	PP-Stichprobe	Dropout-Stichprobe	rTMS-Sham-Stichprobe
Alter (Jahre) bei Studieneinschluss	59.0±10.7 (38, 53, 61, 67, 73) n=24	62.3±6.3 (52, 56, 62, 67, 73) n=13	55.2±13.6 (38, 41, 59, 68, 72) n=11	50.2±12.9 (20, 40, 54, 60, 69) n=46
Geschlecht (w/m)	10/14 (42%/58%) n=24	7/6 (54%/46%) n=13	3/8 (27%/73%) n=11	31/15 (67%/33%) n=46
Alter (Jahre) Tinnitusbeginn	44.5±14.3 (15, 33, 49, 55, 68) n=22	44.2±15.8 (15, 31, 51, 52, 68) n=12	45.0±13.1 (28, 33, 45, 56, 66) n=10	42.7±13.5 (18, 34, 43, 54, 66) n=45
Tinnitusdauer (Monate)	167.0±134.7 (8, 67, 149, 217, 479) n=22	212.9±158.8 (15, 85, 174, 383, 479) n=12	112.0±73.0 (8, 49, 114, 183, 203) n=10	84.6±80.9 (6, 23, 60, 122, 393) n=45
Tinnitus-Lateralisation (re. / li. / andere)	2/10/12 (8%/42%/50%) n=24	0/6/7 (0%/46%/54%) n=13	3/7/1 (27%/64%/9%) n=11	10/17/18 (22%/38%/40%) n=45
Durchschnittliche Hörschwelle (dB)	30.5±14.3 (5, 19, 30, 43, 59) n=22	31.7±15.6 (5, 20, 31, 44, 59) n=12	29±13.4 (11, 17, 28, 43, 49) n=10	16±10.6 (0, 8, 16, 22, 56) n=40
Darstellung: Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung, (Minimum, 25 %-Quartile, Median, 75 %-Quartile, Maximum), Stichprobengröße n Kategoriale Variablen: Absolute Häufigkeiten, (relative Häufigkeiten), Stichprobengröße n Abkürzungen: ITT: intention to treat; PP: per protocol; rTMS repetitive transkranielle Magnetstimulation				

Tabelle 2: Demografische und klinische Daten der Patientenkollektive: ITT, PP, Dropout, rTMS-Sham

In *Tabelle 3* sind die jeweiligen Ausgangswerte der Patienten in den verschiedenen Fragebogeninstrumenten (TF, THI, TBF-12, BDI, WHOQOL mit den 4 Domänen) sowie den fünf verwendeten numerischen Ratingskalen dargestellt:

	ITT-Stichprobe (n=24)	PP-Stichprobe (n=13)	Dropout- Stichprobe (n=11)	rTMS-Sham- Stichprobe (n=46)
THI	50.0±19.4 (22, 39, 46, 55, 98) n=21	54.7±23.8 (26, 35, 49, 76, 98) n=12	43.8±9.5 (22, 43, 44, 48, 58) n=9	-
TBF12	13.5±5.1 (6, 9, 13, 16, 24) n=20	15.1±5.6 (6, 10, 15, 20, 24) n=12	11.1±3.0 (7, 8, 12, 14, 15) n=8	-
TF	48.8±11.7 (29, 42, 50, 53, 75) n=24	50.6±14.2 (32, 39, 50, 61, 75) n=13	46.7±7.8 (29, 44, 47, 51, 56) n=11	37.3±16.2 (11, 27, 34, 49, 72) n=46
BDI	10.9±7.2 (2, 6, 9, 13, 33) n=20	11.4±9.2 (2, 5, 9, 16, 33) n=12	10.1±2.0 (7, 8, 11, 12, 13) n=8	-
WHOQOL 1	14.9±2.8 (8, 14, 15, 17, 18) n=20	14.6±3.5 (8, 11, 16, 17, 18) n=12	15.3±1.5 (14, 14, 15, 17, 18) n=8	-
WHOQOL 2	14.0±1.0 (9, 13, 14, 15, 17) n=20	14±2.4 (9, 12, 15, 15, 17) n=12	14±1.3 (11, 13, 14, 15, 15) n=8	-
WHOQOL 3	15.5±3.0 (9, 14, 16, 18, 20) n=20	14.8±3.4 (9, 12, 15, 18, 20) n=12	16.7±1,9 (15, 15, 16, 18, 20) n=8	-
WHOQOL 4	16.0±2.0 (13, 14, 16, 17, 19) n=20	15.8±2.5 (13, 13, 16, 18, 19) n=12	16.3±0,9 (15, 16, 16, 17, 18) n=8	-
Loudness	6.8±1.9 (3, 6, 7, 8, 10) n=21	6.8±2.4 (3, 5, 7, 8, 10) n=12	6.7±1 (5, 6, 7, 8, 8) n=9	-
Discomfort	7.4±2.1 (3, 7, 8, 9, 10) n=20	7.5±2.6 (3, 6, 8, 10, 10) n=12	7.3±1.2 (5, 7, 7, 8, 9) n=8	-
Annoyance	6.8±2.1 (3, 5, 7, 8, 10) n=20	7±2.6 (3, 4, 7, 10, 10) n=12	6.5±1.3 (4, 6, 7, 7, 8) n=8	-
Ignorability	7.5±2.0 (3, 6, 8, 9, 10) n=20	7.3±2.2 (3, 6, 8, 9, 10) n=12	7.6±1.9 (5, 6, 8, 10, 10) n=8	-
Unpleasantness	7.0±2.0 (3, 5, 7, 8, 10) n=20	7.1±2.4 (3, 5, 7, 10, 10) n=12	6.8±1.2 (5, 6, 7, 8, 8) n=8	-
Darstellung: Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung, (Minimum, 25 %-Quartile, Median, 75 %-Quartile, Maximum), Stichprobengröße n Abkürzungen: ITT: intention to treat; PP: per protocol; rTMS repetitive transkranielle Magnetstimulation				

Tabelle 3: Baseline-Daten aus Fragebogenskalen und numerischen Ratingskalen der Patientenkollektive: ITT, PP, Dropout, rTMS-Sham

3.2 STUDIENABBRÜCHE (DROPOUTS)

Nach Studieneinschluss beendeten zehn Patienten (40 %) vorzeitig die Teilnahme:

- Patient 01 beendete die Teilnahme drei Tage nach Einschluss auf Grund einer subjektiv erlebten Hörbeeinträchtigung.
- Patient 05 wurde aus der Studie ausgeschlossen, da er bei einem gemäß Studienprotokoll routinemäßig durchgeführten EKG einen in den Voruntersuchungen noch nicht bestehenden Linksschenkelblock präsentierte.
- Patient 13 verweigerte die weitere Teilnahme nach vier Wochen auf Grund von Handhabungs- und Kontaktproblemen mit dem Stimulationsgerät.
- Patient 14 wurde nach einer Episode mit Palpitationen, die zu einer stationären Überwachung führte, aus der Studie ausgeschlossen. Gemäß Studienprotokoll wurde dieses Ereignis als schweres unerwünschte Ereignis (SAE) klassifiziert.
- Patient 15 wurde wegen Schwindels, Atemnot und Brustschmerz bei bereits bekanntem, stabilem Vorhofflimmern aus der Studie ausgeschlossen.
- Patient 16 verweigerte die weitere Teilnahme nach vier Wochen wegen subjektiver Hörbeeinträchtigung, thorakalen Druckgefühles und Heiserkeit.
- Patient 18 verweigerte die weitere Teilnahme nach drei Tagen wegen Schlaf- und Handhabungsproblemen mit dem Stimulationsgerät.
- Patient 19 verweigerte die weitere Teilnahme nach zwei Wochen wegen Handhabungsproblemen mit dem Stimulationsgerät und Beeinträchtigungen im Beruf als Ingenieur.
- Patient 21 verweigerte die weitere Teilnahme nach wenigen Stunden Stimulation wegen nicht objektivierbaren asthmatischen Beschwerden und Herzrasen.
- Patient 23 verweigerte die weitere Teilnahme nach zwei Wochen wegen Schmerzhaftigkeit der Stimulation sowie Kopfschmerzen.

Wegen fehlender Untersuchungsdaten wurde Patient 10 für die statistische Analyse ebenfalls dem Dropout-Kollektiv zugerechnet.

3.3 PRIMÄRER ENDPUNKT: TF NACH GOEBEL UND HILLER

3.3.1 KLINISCH RELEVANTE VERBESSERUNG IM TF

Der Gesamtwert im Tinnitusfragebogen nach Goebel und Hiller reduzierte sich um durchschnittlich 3,7 Punkte ($T=2.222$; $df=23$; $p=0.036$; $d=0.452$) zwischen der Studieneinschlussvisite (Baseline) und der Abschlussvisite bei Unterbrechung der Studie (End of Study). Durch die Unterbrechung der Studie betrug der Zeitraum zwischen diesen beiden Studienvisiten $45,5 \pm 21,0$ Tage (Minimum: 28 Tage, Maximum: 70 Tage; Quartilen: 28, 42, 67 Tage). Gemäß des a priori festgelegten Kriteriums für eine klinisch relevante Verbesserung (Differenz von 5 Punkten im TF), konnten 9 der 24 Studienpatienten als Responder gewertet werden, was einem Anteil von 37,5 % entspricht.

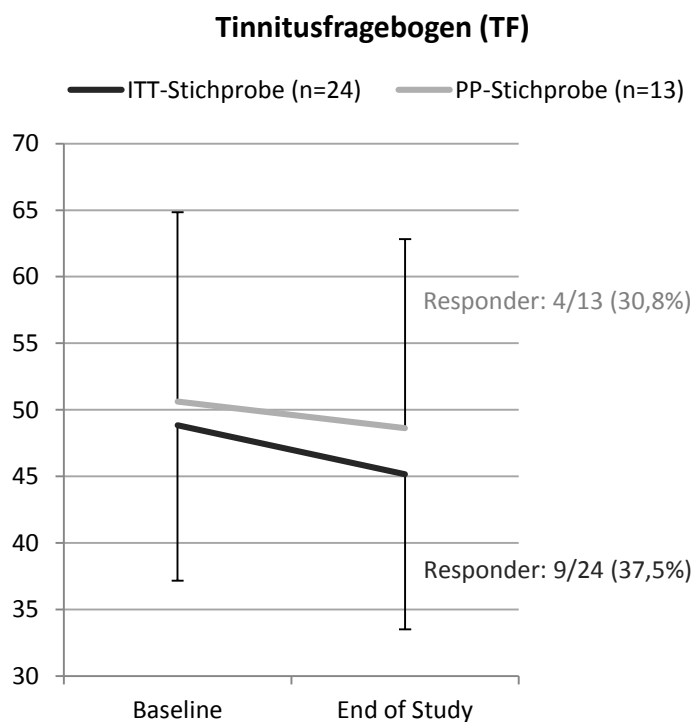


Abbildung 2: Primärer Endpunkt für ITT und PP (Mittelwert, Standardabweichung)

Zur Sensitivitätsanalyse dieser Ergebnisse des primären Studienendpunktes wurde zusätzlich eine Auswertung der PP-Stichprobe durchgeführt. Die PP-Stichprobe bestand aus den 13 Patienten, die die Behandlung bis zur Studienunterbrechung regulär durchgeführt hatten. Die durchschnittliche Verbesserung im TF in dieser Stichprobe betrug 2,0 Punkte zwischen Baseline und End of Study ($T=0.827$; $df=12$; $p=0.424$; $d=0.230$). Als Responder konnten 4 der 13 Patienten gewertet werden (30,8 %). Somit zeigen sich im Vergleich bei der PP-Stichprobe eine

Ergebnisse

verringerte Effektstärke, eine verringerte Responderrate und kein signifikantes Testergebnis. In *Tabelle 4* werden die Ergebnisse von ITT-Population und PP-Population gegenübergestellt:

	Baseline			End of Study			T	df	p	d	Responder
	TF	n	SD	TF	n	SD					
ITT-Stichprobe	48.83	24	11.657	45.17	24	14.843	2.222	23	0.036	0.452	9 (37.5%)
PP-Stichprobe	50.62	13	14.216	48.62	13	17.737	0.827	12	0.424	0.230	4 (30.8%)
Darstellung: TF: Mittelwert im TF; n: Populationsgröße; SD: Standardabweichung; Statistik für gepaarte t-Tests: T: Testwert; df: statistische Freiheitsgrade; p: Signifikanzwert; d: Effektstärke nach Cohen											

Tabelle 4: TF-Werte in ITT-Stichprobe und PP-Stichprobe; Teststatistik für gepaarte t-Tests

3.3.2 VERLAUF DES TF IN STUDIENPOPULATION UND VERGLEICHSGRUPPE

Der Verlauf des TF über den Stimulationszeitraum zeigt neben der unkorrigierten signifikanten Verbesserung zwischen Baseline- und Abschlussuntersuchung ($p=0.036$) für alle Studienvisiten Verbesserungen im Bereich um die Signifikanzgrenze (alle $p<0,061$) für gepaarte t-Tests im Vergleich zur Baselineuntersuchung.

Eine Kovarianzanalyse zwischen der Studienpopulation und der Vergleichsgruppe wurde nicht durchgeführt, da sich die Art der Behandlung sowie der zeitliche Ablauf stark unterscheiden. Stattdessen wurden die beiden Gruppen mit ungepaarten t-Tests für verschiedene Messzeitpunkte verglichen (Differenz des Punktwertes im TF zwischen entsprechendem Visitenzeitpunkt und Baseline Visite): Visite nach 2 Wochen, Visite nach 4 Wochen und Abschlussvisite.

In der Kontrollgruppe zeigte sich eine maximale Reduktion des TF-Gesamtwertes von 1,6 Punkten nach Woche 1. In der tVNS Behandlungsgruppe war im Vergleich dazu die Reduktion des TF-Gesamtwertes deutlicher.

In *Tabelle 5* sind die Ergebnisse tabellarisch dargestellt:

	tVNS (n=24)	rTMS sham (n=46)	T	df	p
Woche 2	-2.5 ± 6.1	-0.3 ± 6.1	1.454	68	0.151
Woche 4	-3.0 ± 6.9	-0.4 ± 6.0	1.662	68	0.101
End of Study	-3.7 ± 8.1	+0.6 ± 6.9	2.315	68	0.024
Darstellung: Differenzen zur Baseline des TF ± Standardabweichung der Differenz; Statistik für ungepaarte t-Tests: T: Testwert; df: statistische Freiheitsgrade; p: Signifikanzwert					

Tabelle 5: Teststatistik ungepaarte T-Tests für TF-Verlauf in Studienpopulation und Vergleichsgruppe

Weiterhin zeigt die folgende *Abbildung 3* die Entwicklung des TF-Gesamtpunktwertes der tVNS-Behandlungsgruppe und der rTMS sham-Kontrollgruppe:

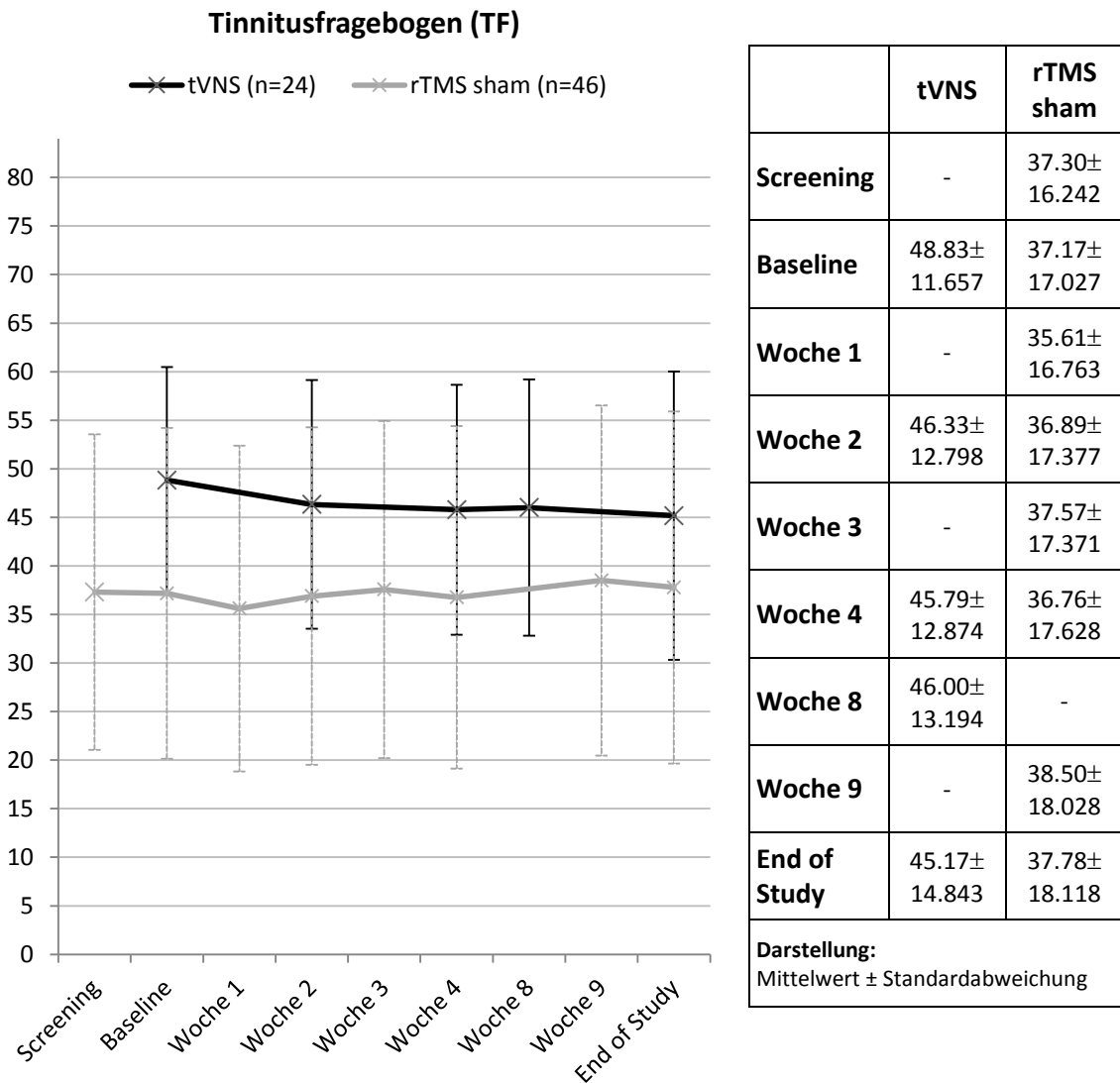


Abbildung 3: Vergleich des mittleren Punktwertes im TF zwischen tVNS-Behandlungsgruppe und rTMS sham-Kontrollgruppe (Mittelwert, Standardabweichung)

3.4 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE: WIRKSAMKEIT UND KLINISCHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT

Die sekundären Endpunkte wurden für die ITT-Stichprobe erfasst. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode ersetzt. Die folgende *Tabelle 6* zeigt eine Übersicht über den Verlauf der Punktwerte der Fragebogenskalen sowie der numerischen Ratingskalen bei den einzelnen Studienvisiten. Die unterschiedlichen n-Zahlen für die einzelnen Skalen finden ihre Ursache in fehlenden Daten bei einzelnen Patienten. Auf statistische Signifikanz wurde der Verlauf der jeweiligen Punktwerte mittels einfaktorieller Varianzanalyse über den Faktor Zeit getestet.

	Baseline	Woche 2	Woche 4	Woche 8	End of Study	F	df	p
TF (n=24)	48.8±11.7	46.3±12.8	45.8±12.9	46.0±13.2	45.2±14.8	3.348	4, 92	0.013
THI (n=21)	50.0±19.4	50.4±19.7	48.2±20.7	48.5±21.3	49.4±21.8	0.769	4, 80	0.548
TBF-12 (n=20)	13.5±5.1	13.3±5.7	12.9±5.5	13.0±5.7	13.3±5.7	0.667	4, 76	0.617
BDI (n=20)	10.9±7.2	10.0±7.2	9.4±6.9	9.9±7.9	8.8±6.0	4.870	4, 76	0.002
WHOQOL 1 (n=20)	14.9±2.8	14.6±2.8	14.7±2.6	14.7±2.8	15.1±2.7	1.851	4, 76	0.128
WHOQOL 2 (n=20)	14.0±2.0	14.4±2.4	14.6±2.4	14.5±2.7	14.5±2.4	1.994	4, 76	0.104
WHOQOL 3 (n=20)	15.5±3.0	15.2±3.4	15.4±3.0	15.3±3.3	15.3±3.3	0.355	4, 76	0.840
WHOQOL 4 (n=20)	16.0±2.0	16.0±2.2	16.4±2.0	16.0±2.5	16.4±2.1	0.871	4, 76	0.485
Loudness (n=21)	6.8±1.9	6.1±2.2	6.5±2.0	6.7±2.2	6.9±1.9	1.529	4, 80	0.202
Discomfort (n=20)	7.4±2.1	6.8±2.5	7.0±2.1	7.1±2.2	7.1±1.8	0.791	4, 76	0.535
Annoyance (n=20)	6.8±2.1	6.7±2.4	6.7±2.4	6.8±2.5	7.1±2.2	0.419	4, 76	0.794
Ignorability (n=20)	7.5±2.0	6.9±2.4	6.7±2.5	6.8±2.5	7.0±2.1	1.009	4, 76	0.408
Unpleasantness (n=20)	7.0±2.0	6.9±2.3	6.7±2.2	6.9±2.4	7.1±2.2	0.457	4, 76	0.767
Darstellung: Mittelwert ± Standardabweichung der Punktwerte; Statistik für ANOVA: F: Testwert; df: Statistische Freiheitsgrade; p: Signifikanzwert								

Tabelle 6: Rohdaten der Fragebogenskalen und numerischen Ratingskalen, Teststatistik für ANOVA

3.4.1 THI

Der Verlauf des THI zeigt keine signifikanten Veränderungen.

Wie in obiger *Tabelle 6* ersichtlich, trat eine maximale Verbesserung des Mittelwertes um 1,8 Punkte nach Woche 4 auf, während diese bei der Abschlussuntersuchung nur noch 0,6 Punkte betrug (*siehe auch folgende Abbildung 4*).

Ergebnisse

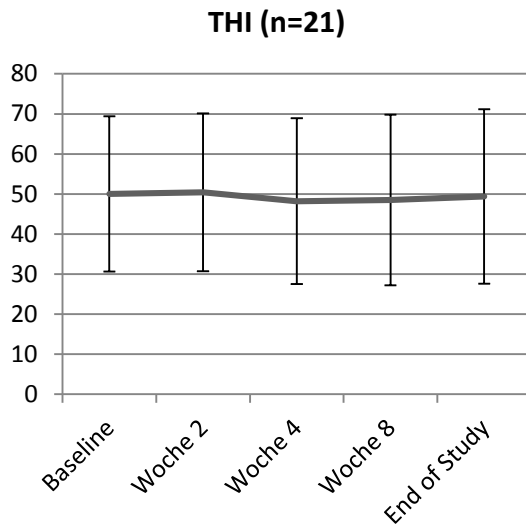


Abbildung 4:
Verlauf des THI (Mittelwert, Standardabweichung)

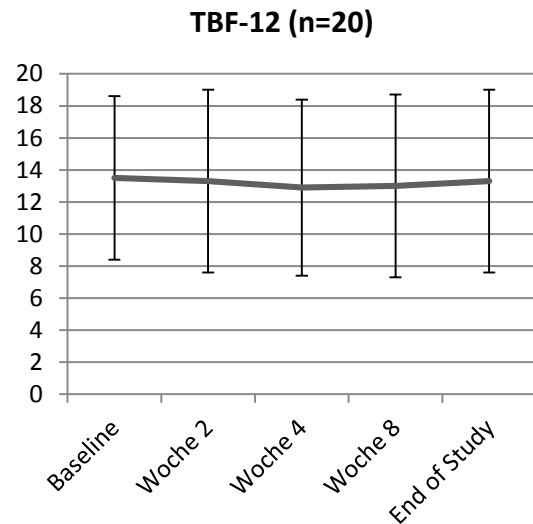


Abbildung 5:
Verlauf des TBF-12 (Mittelwert, Standardabweichung)

3.4.2 TBF-12

Wie in obiger *Abbildung 5* dargestellt, zeigt der Verlauf des TBF-12 ebenso keine signifikanten Verbesserungen. Die maximale Verbesserung des Mittelwertes um 0,6 Punkte in Woche 4 betrug bei der Abschlussvisite noch 0,2 Punkte.

3.4.3 BDI

Im zeitlichen Verlauf der Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik über den Punktwert im BDI. Der durchschnittliche Wert sank von $10,9 \pm 7,2$ Punkten in der Baseline-Untersuchung auf $8,8 \pm 6,0$ Punkte ($F=4.870$; $df=4, 76$; $p=0.002$).

Die folgende *Abbildung 6* stellt den Verlauf graphisch dar:

Ergebnisse

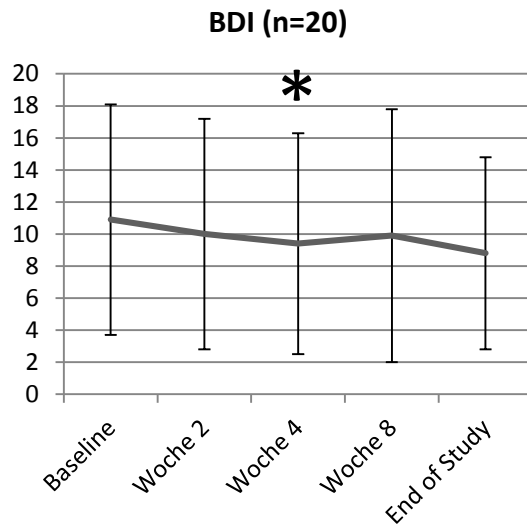
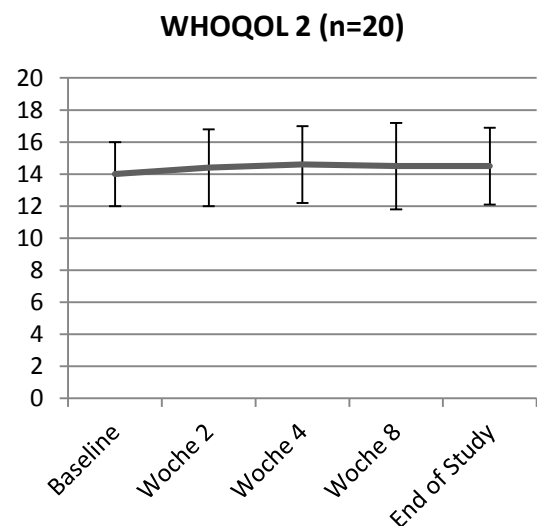
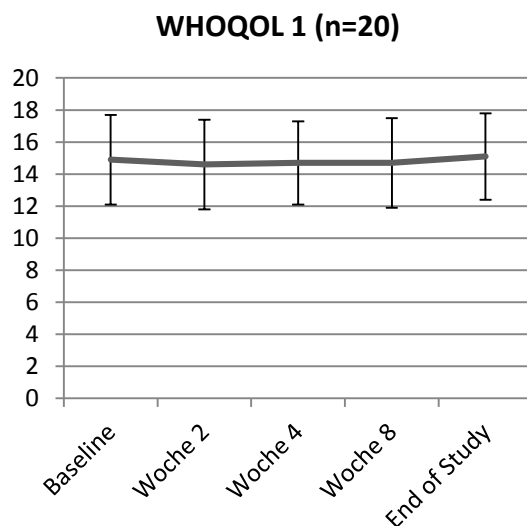


Abbildung 6: Verlauf des BDI (Mittelwert, Standardabweichung)

3.4.4 WHOQOL

Der Verlauf des WHOQOL zeigt in allen vier Subdomänen keine signifikanten Veränderungen. Nicht signifikant waren ein höherer Punktwert in den Subdomänen 1, 2 und 4 bei der Abschlussvisite im Vergleich zur Einschlussuntersuchung sowie ein niedrigerer Punktwert in Subdomäne 3 (siehe folgende Abbildung 7).



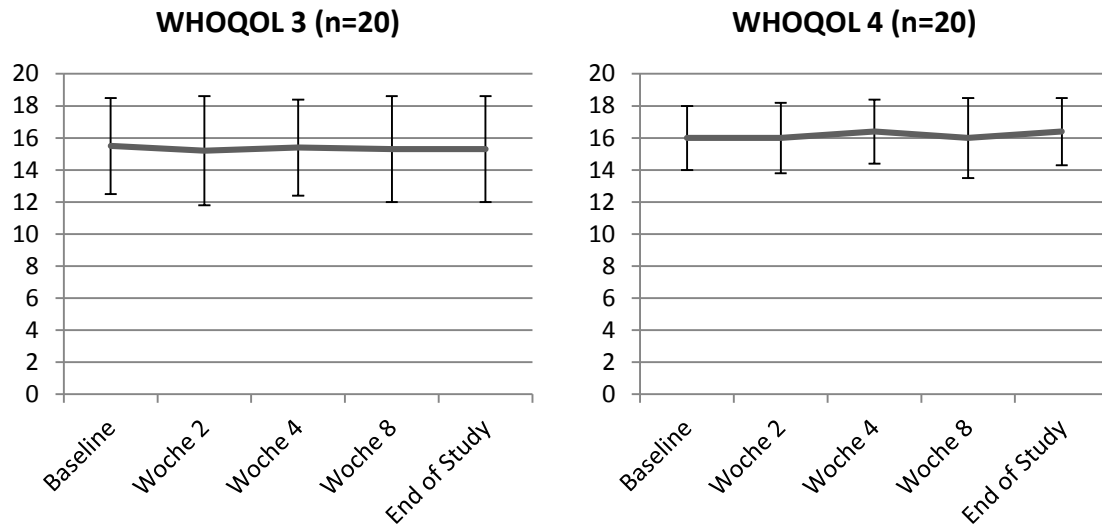


Abbildung 7: Verlauf der 4 Subdomänen des WHOQOL (Mittelwert, Standardabweichung)

3.4.5 CGI-C

Der Verlauf des klinischen Gesamteindrucks (CGI-C) zeigte insgesamt eine ähnlich große Anzahl an Patienten, die an sich selbst eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Symptomatik bemerkten. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes zeigt sich tendenziell eher eine größere Anzahl an Patienten, die eine Verschlechterung anstatt einer Verbesserung der Symptome angeben. Die folgende *Tabelle 7* zeigt die Werte im Detail:

	Woche 2	Woche 4	Woche 8	End of Study
CGI-C („besser“ / „gleich“ / „schlechter“ / keine Daten)	3/14/3 /4	2/9/1 /12	0/1/3 /20	2/13/3 /6

Tabelle 7: Verlauf des CGI-C (absolute Häufigkeiten)

3.4.6 TINNITUS NUMERISCHE RATINGSKALEN (NRS)

Der Verlauf der numerischen Ratingskalen zeigt keine signifikanten Veränderungen, wie in *Abbildung 8* dargestellt wird:

Ergebnisse

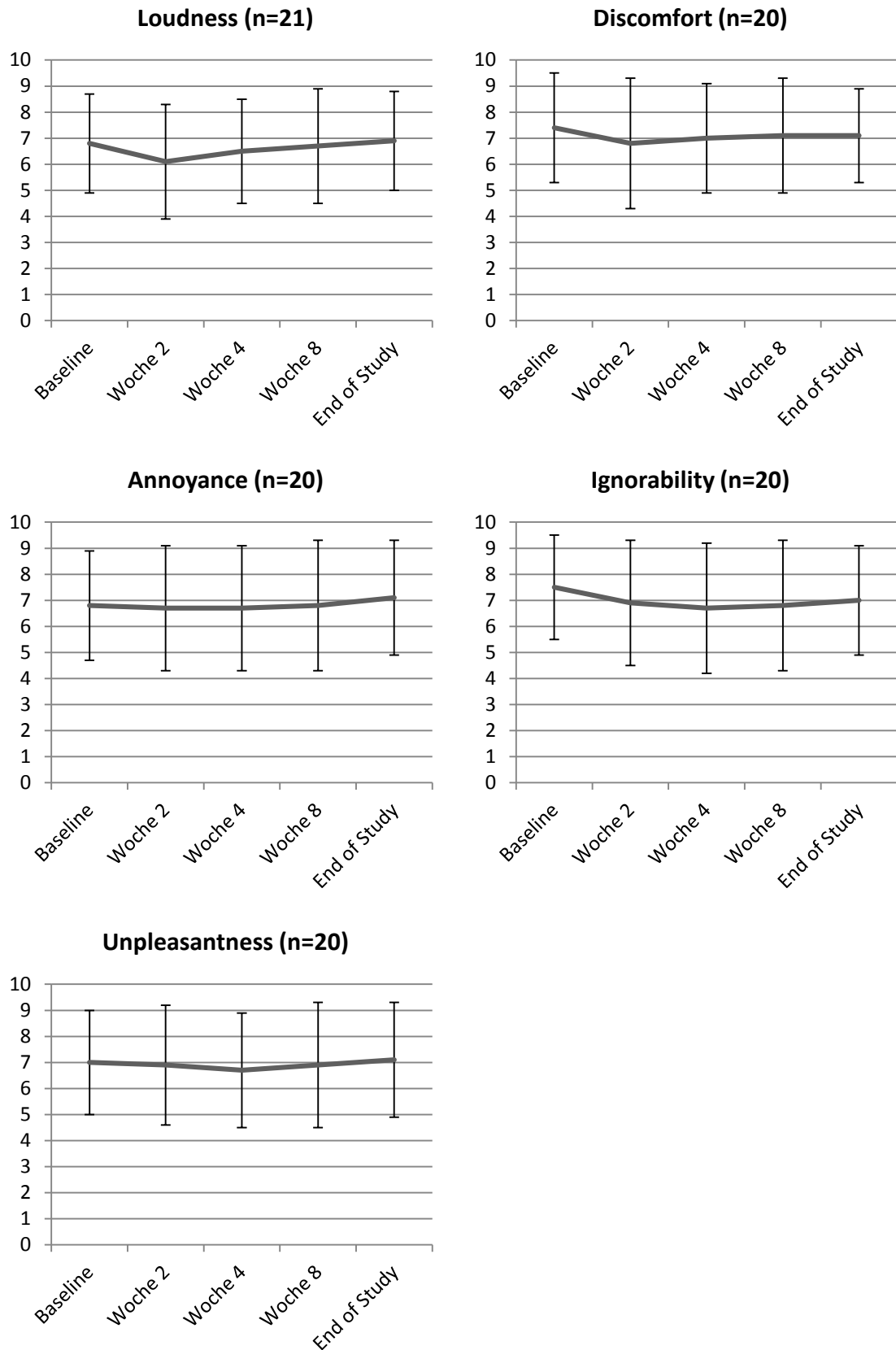


Abbildung 8: Verlauf der numerischen Ratingskalen (Standardabweichung, Mittelwert)

3.5 SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT DER BEHANDLUNG

3.5.1 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Während des Studienverlaufes traten bei den Patienten mehrere unerwünschte Ereignisse auf. Die folgende *Tabelle 8* listet diese aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und deren Häufigkeiten auf. Lokales, nicht schmerzhaftes Druck- oder Fremdkörpergefühl wurde dabei nicht berücksichtigt, da dies durch die Methode einer transkutanen Nervenstimulation, bei der ein Fremdkörper auf der Haut angebracht wird, unvermeidlich ist und dies nahezu von allen Studienteilnehmern berichtet wurde:

Dyspnoe	5	20,8 %
Dysästhesien	4	16,7 %
Lokales Schmerzgefühl	4	16,7 %
Kopfschmerz	2	8,3 %
Brustschmerz	2	8,3 %
Nackenschmerzen	1	4,2 %
Schwindelgefühl	1	4,2 %
Arrhythmie	1	4,2 %
Heiserkeit	1	4,2 %
Druckstelle / lokale Rötung	1	4,2 %

Tabelle 8: Aufgetretene unerwünschte Ereignisse und deren absolute und relative Häufigkeit

3.5.2 KARDIALE NEBENWIRKUNGEN

Bei zwei Patienten traten während der Stimulation mit tVNS unabhängig voneinander kardiale Probleme auf, wovon eines wegen des resultierenden stationären Krankenhausaufenthaltes als schweres unerwünschtes Ereignis (SAE) eingestuft wurde und zur Unterbrechung der gesamten klinischen Studie führte (*siehe auch 3.2*).

Bei Patient 05 wurde bei einem gemäß Studienprotokoll routinemäßig durchgeführten EKG ein neu aufgetretener, asymptomatischer und komplett reversibler Linksschenkelblock entdeckt. Dies wurde durch Kardiologen weiter intensiv untersucht. Im kardiologischen Untersuchungsbefund zeigt sich zusätzlich zu den zuvor bekannten kardialen Risikofaktoren, Nikotinabusus (ca. 30 bis 40 Pack-years), arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie, eine

Ergebnisse

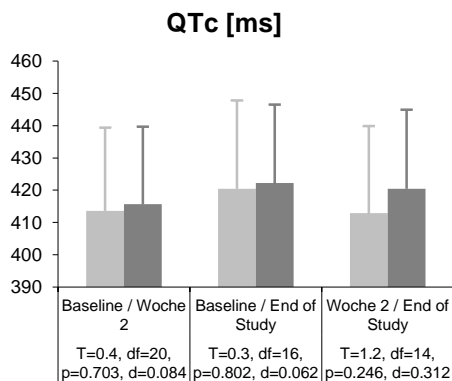
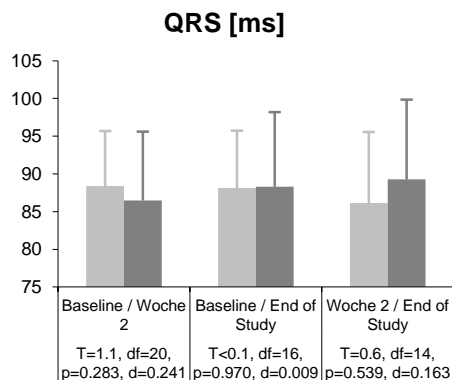
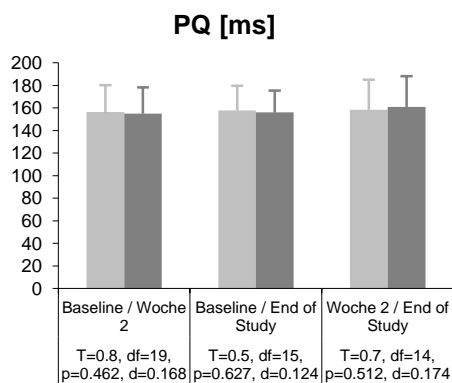
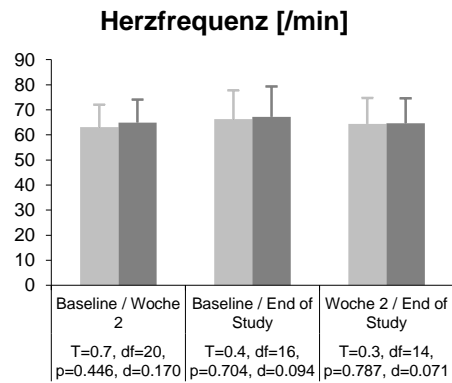
konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie. In der Zusammenschau der Befunde ist davon auszugehen, dass diese strukturelle Herzschrädigung im Sinne einer hypertensiven Herzkrankheit als Ursache des abnormen EKG-Befundes anzusehen ist.

Bei Patient 14 war es an einem heißen Sommertag zu Herzrasen und Unwohlsein gekommen. Nach Verabreichung von Magnesium und Calcium durch den Hausarzt hielten die Beschwerden an, weswegen der Patient am Folgetag ein Krankenhaus aufsuchte. Dort erhielt er intensive internistische Diagnostik und Monitorüberwachung. Am nächsten Tag wurde er beschwerdefrei unter Empfehlung einer Dosiserhöhung der bestehenden medikamentösen Therapie mit einem Betablocker entlassen. Weitere Nachforschungen ergaben, dass der Patient über längere Zeit vor Beginn der Behandlung mit tVNS ähnliche Episoden erlebt hätte, was bei Studieneinschluss nicht bekannt gemacht worden war.

Da sich nach intensiver Nachforschung bei diesen beiden Patienten vorbestehende, vor Studieneinschluss nicht bekannte kardiale Risikofaktoren fanden, wurden die Analysen der EKG-Aufzeichnungen von Baseline-Untersuchung, Studienvisite 1 und Abschlussvisite sowohl für die gesamte Studienpopulation (n=24) als auch für diejenige Patientenpopulation (n=22), bei der keine kardialen unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind, durchgeführt.

Für die Gesamtpopulation zeigen sich keine signifikanten Veränderungen im EKG bei kleiner Effektstärke nach Cohen. Nach Herausnahme der Patienten 05 und 14 mit kardialen Ereignissen zeigte sich eine signifikante Verkürzung der QRS-Dauer ($p=0.047$) bei einer mittleren Effektstärke ($d=0.541$) zwischen der Baseline-Untersuchung und Abschlussuntersuchung. Die übrigen Veränderungen zeigten keine statistische Signifikanz bei kleiner Effektstärke. Die detaillierten Daten sind in der folgenden *Abbildung 9* dargestellt:

Gesamte Stichprobe (n=24)



Stichprobe ohne kardiale Ereignisse (n=22)

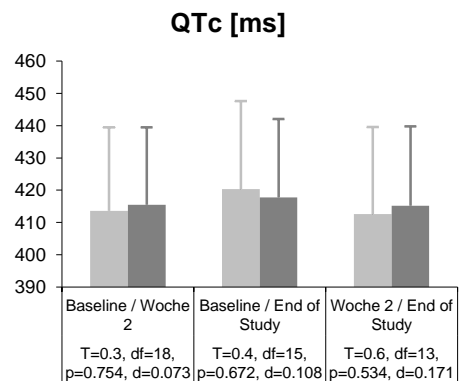
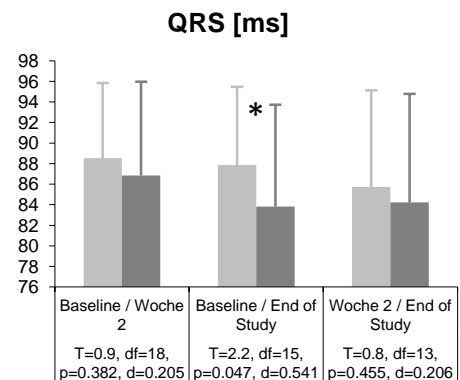
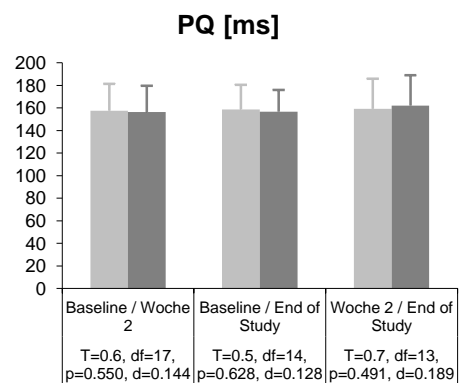
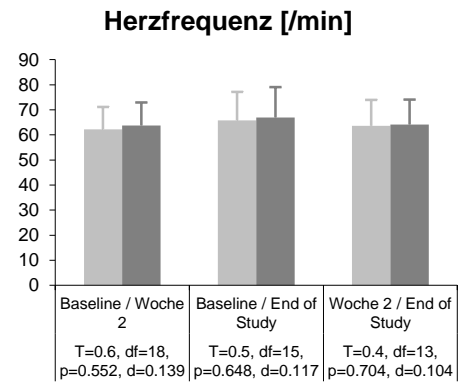


Abbildung 9: EKG-Parameter während tVNS für Studienpopulation und ohne die beiden gemeldeten kardialen Ereignisse

Darstellung: Mittelwert \pm Standardabweichung; **Statistik für gepaarte t-Tests:** T: Testwert; df: Statistische Freiheitsgrade; p: Signifikanzwert; d: Effektstärke nach Cohen

3.5.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG

Aus logistischen Gründen war es nur möglich bei elf Patienten zum Studieneinschluss die neuropsychologische Testung durchzuführen. Wegen der vor der eigentlich geplanten Abschlussuntersuchung aufgetretenen Studienunterbrechung konnte keine Vergleichstestung nach der tVNS-Phase stattfinden. Insofern konnten keine Daten zur Auswirkung von tVNS auf neuropsychologische Parameter gewonnen werden.

3.5.4 STIMULATIONS DATEN

Die Auswertung der Stimulationsdaten ist in nachfolgender *Tabelle 9* detailliert dargestellt. Bei zwei Patienten (Patienten 9 und 14) konnte auf Grund von fehlerhafter Stimulationsaufzeichnung keine Auswertung dieser Daten erfolgen.

n=22	Mean	SD	Min	Max	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}
Anzahl Stimulationstage	26,2	19,5	2	74	12,0	22,0	36,5
Stimulationsdauer gesamt [h]	142,0	121,0	9,6	482,7	54,0	125,3	152,0
Stimulationsdauer pro Tag [h]	5,3	1,8	2,3	8,8	3,7	5,2	6,3
Mittlere Stimulationsintensität [mA]	3,2	2,5	0,8	8,2	1,2	2,3	4,6
Darstellung: Mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung; Min: Minimaler Wert, Max: Maximaler Wert, Q _{0,25} : 25 %-Quartil, Q _{0,75} : 75 %-Quartil							

Tabelle 9: Stimulationsdaten

4. DISKUSSION

4.1 WIRKSAMKEIT

4.1.1 TINNITUS

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern keinen eindeutigen Nachweis der Wirksamkeit von transkutaner Vagusnervstimulation zur Behandlung von chronischem Tinnitus. Es ergeben sich dennoch gewisse Hinweise für einen günstigen therapeutischen Effekt. Trotz der vorzeitigen Studienunterbrechung zeigt sich eine signifikante Verbesserung im TF. Dagegen zeigen alle anderen Messinstrumente zur Erfassung des Schweregrades des Tinnitus keine signifikante Veränderung.

Die kleine Populationsgröße, die letztendlich auf Grund der Unterbrechung der klinischen Studie anstatt der geplanten 30 Patienten nur noch 24 Patienten beträgt, lässt einen geringen, aber eventuell vorhandenen Effekt in statistischen Tests möglicherweise unentdeckt. In der Analyse der noch deutlich kleineren PP-Population ($n=13$) ist der Effekt geringer, außerdem wird das Signifikanzniveau nicht erreicht. Zur intensiveren Überprüfung dieser Therapiemethode ist es folglich wünschenswert, weitere klinische Studien mit größeren Fallzahlen durchzuführen. Zur Aufwertung der statistischen Aussagekraft wäre darüber hinaus vor allem eine doppelt verblindete placebo-kontrollierte klinische Studie nötig.

Durch die Umstände der Studienunterbrechung war die mittlere Gesamtdauer der Stimulation mit $26,2 \pm 19,5$ Tagen weitaus kürzer als die im Studienprotokoll geplanten 24 Wochen (*siehe 3.5.4*). Darüber hinaus unterscheidet sich die Stimulationsdauer der einzelnen Studienpatienten beträchtlich, von nur zwei Tagen Stimulation bis zu einer Dauer von 74 Tagen. Es ist zu überlegen, ob sich – analog zur Behandlung mit invasiver VNS – ein deutlicherer Effekt erst nach längerer Behandlungsdauer einstellt. Bei der Behandlung mit VNS an Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigten sich hier nach einem Jahr Stimulation im Vergleich zur Erhebung nach drei Monaten Stimulation erhöhte Ansprechraten und eine signifikant erhöhte Remissionsrate [81].

Ein weiterer möglicher Grund für den nur schwachen Effekt könnte darin bestehen, dass VNS isoliert angewandt wurde, also ohne Kombination mit anderen, bei chronischem Tinnitus heute gebräuchlichen Therapieverfahren. Für die Vagusnervstimulation konnte eine

Verstärkung von Lerneffekten nachgewiesen werden [92, 115]. Es besteht Grund zur Annahme, dass dies auch für die gewünschten Habituationsprozesse im Umgang mit einem chronischen Tinnitusleiden gelten könnte [151]. Als Erklärung für den beobachteten geringen Effekt von tVNS bei chronischem Tinnitus kommt in Betracht, dass VNS für sich alleine angewandt möglicherweise keine Habituation bewirkt, sondern lediglich diesen – durch einen zusätzlichen therapeutischen Ansatz angestoßenen – Prozess unterstützt bzw. verstärkt. Die von Engineer *et al.* beobachtete erfolgreiche Unterdrückung des Tinnitus im Tierexperiment mit Hilfe von VNS (*siehe auch 1.2.4*) wurde nur mit gleichzeitiger akustischer Stimulation erreicht [117]. Versuchstiere in diesem Experiment, bei denen VNS isoliert angewandt wurde, zeigten die beobachteten neuronalen und behavioralen Korrelate der Tinnitusunterdrückung dagegen nicht [117]. Für zukünftige Studien sollte also VNS mit einem anderen Verfahren, wie Verhaltenstherapie oder akustische Stimulation, kombiniert werden.

4.1.2 DEPRESSION

Auffällig ist das Ergebnis einer auf unkorrigiertem Level signifikanten Verbesserung des BDI. Als mögliche Therapiemethode bei starken Depressionen ist die invasive Vagusnervstimulation bereits etabliert [81–83].

Durch die vorliegende Arbeit zur Überprüfung der Wirksamkeit von tVNS bei chronischem Tinnitus kann dennoch eine belastbare Aussage zur Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode bei Depression nicht getroffen werden. Trotz des häufigen Auftretens von Depression als Komorbidität bei chronischem Tinnitus (*siehe 1.1.5*) kann auf Grund der hier festgestellten Reduktion im BDI noch nicht auf eine antidepressive Wirksamkeit der tVNS geschlossen werden. Die teilnehmenden Tinnituspatienten hatten zwar Symptome, die auch bei einer Depression auftreten, jedoch keine depressive Erkrankung.

Aktuell werden klinische Studien zur Wirksamkeit von tVNS bei Depression durchgeführt oder sind geplant. In einer randomisierten Pilotstudie konnte ein signifikant verbesserter Wert im BDI bei Patienten mit Depression unter tVNS erzielt werden [111]. Im Hinblick auf diese Ergebnisse kann die beobachtete signifikante Verbesserung im BDI in der tVNS-Studie zu chronischem Tinnitus zumindest als ein weiterer Hinweis auf eine antidepressive Wirksamkeit dienen.

4.2 SICHERHEIT, VERTRÄGLICHKEIT UND HANDHABUNG

Trotz Unterbrechung der Studie nach einem schweren unerwünschten Ereignis (SAE) zeigten sich bis dahin keine Hinweise auf gravierende Nebenwirkungen der Behandlung mit transkutaner Vagusnervstimulation bei chronischem Tinnitus. Dies geht einher mit den Beobachtungen aus Experimenten und klinischen Studien zu tVNS bei anderen Indikationen [110–112].

Aus den CRFs und den Berichten der Prüfarzte wurde deutlich, dass sich die Handhabung mit dem Stimulationsgerät anfangs für einige Patienten schwierig gestaltete. So erfordert das Einsetzen der Otoplastik mit den Stimulationselektroden eine gewisse Übung und gelingt abhängig von den anatomischen Verhältnissen des Patienten nicht zwingend zuverlässig. So gaben drei Dropout-Patienten (Patienten 13, 18 und 19) unter anderem auch Handhabungsprobleme in den Gründen für ihren Ausstieg aus der klinischen Studie an.

Weiterhin beendete ein Studienpatient (Patient 19) die Teilnahme, da er sich nicht im Stande sah, das Stimulationsgerät gleichzeitig zu seiner beruflichen Tätigkeit zu benutzen. Eine von außen sichtbare Stimulationselektrode am Kopfbereich mag für einige Menschen in gewisser Weise stigmatisierend wirken. Die ästhetische Qualität eines externen Stimulationsgerätes kann durch konsequente Weiterentwicklung und Verkleinerung analog zur Entwicklung bei Hörgeräten in den letzten Jahrzehnten noch deutlich verbessert werden [152]. Es ist anzunehmen, dass die hier beobachteten Probleme in der Handhabung und der Verträglichkeit mit dem Alltagsleben dadurch positiv beeinflusst werden können.

4.2.1 NEBENWIRKUNGEN VON TVNS GEGENÜBER INVASIVER VNS

Die Ergebnisse dieser klinischen Studie im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse lassen den Schluss zu, dass die VNS in transkutaner Form ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als die invasive VNS aufweisen könnte.

Bei invasiver Vagusnervstimulation treten je nach Untersuchung im Zeitraum bis zu einem Jahr nach Implantation bei den Patienten häufig Stimmveränderungen und Heiserkeit (37 % – 66 %), Husten (15 % – 45 %), Dyspnoe (15 % – 25 %), Parästhesien (15 % – 25 %), Halsschmerzen (11 % – 28 %) und Kopfschmerzen (16 % – 20 %) auf [76]. In der Langzeitbeobachtung gehen diese Zahlen allerdings deutlich zurück: Nach fünfjähriger

Stimulation waren Stimmveränderungen nur noch bei 18,7 %, Husten bei 1,5 %, Dyspnoe bei 2,3 %, Halsschmerzen bei 4,7 % und Parästhesien bei 1,5 % der Patienten nachweisbar [76].

Aus den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei transkutaner Vagusnervstimulation ein gehäuftes Auftreten von Heiserkeit (4 %), Dyspnoe (21 %), Dysästhesien (17 %), Brustschmerzen (8 %) und Kopfschmerzen (8 %) sowie ein lokales Schmerzgefühl am Stimulationsort (17 %). Weitere Nebenwirkungen, wie Schwindelgefühl oder lokale Rötung, traten jeweils bei einem Studienpatienten auf. Darüber hinaus können bei tVNS erwartungsgemäß keine Nebenwirkungen beobachtet werden, die auf die operative Implantation eines Stimulators zurückzuführen sind, wie etwa Infektionen und Nervenverletzungen.

Im direkten Vergleich liegen die Zahlen für Dyspnoe und Parästhesien bei tVNS auf ähnlichem Niveau, während die weiteren bei invasiver VNS beobachteten Nebenwirkungen bei tVNS deutlich seltener festzustellen sind. Die bei invasiver Vagusnervstimulation häufig beobachteten Nebenwirkungen Husten und Halsschmerzen können bei transkutaner Vagusnervstimulation bisher weder in dieser, noch in anderen Studien bisher beobachtet werden.

Diese Gegenüberstellung bisher beobachteter Nebenwirkungen besitzt auf Grund der unterschiedlichen Patientengruppen und der noch geringen Erfahrungen mit tVNS nur bedingte Aussagekraft, jedoch wird als Tendenz deutlich, dass das transkutane Verfahren der Vagusnervstimulation nebenwirkungsärmer als das invasive Verfahren sein könnte. Für eine umfassendere Bewertung der Nebenwirkungen sind Studien mit größeren Fallzahlen nötig.

4.2.2 KARDIALE NEBENWIRKUNGEN

Wie bereits in 3.5.2 beschrieben, wurden nach Unterbrechung der Studie bei beiden Patienten mit aufgetretenen kardialen Ereignissen intensive Nachforschungen zu den Ursachen betrieben. Hierbei konnten plausible, aus der kardiologischen Vorgeschichte der Patienten begründete Ursachen der beobachteten Ereignisse analysiert werden, die mit großer Wahrscheinlichkeit in keinem Zusammenhang mit der verwendeten transkutanen Vagusnervstimulation begründet liegen [153].

Auf Grund der bekannten Funktion des N. vagus als Vermittler des parasympathischen Nervensystems wären als mögliche Auswirkungen auf das Reizleitungssystem des Herzens eine

Verlangsamung der Herzfrequenz sowie eine Verlangsamung der Überleitung von den Herzvorhöfen auf die Herzkammern zu erwarten [154]. Auf tiefer liegende Bestandteile, wie die Kammerschenkel des kardialen Reizleitungssystems, hat das parasympathische Nervensystem nur geringen Einfluss [99]. Ein vermehrtes Auftreten tachykarder Arrhythmien durch VNS würde somit grundlegenden kardiophysiologischen Erkenntnissen widersprechen. Im Gegenteil, während der Implantation invasiver VNS-Geräte und der anschließenden erstmaligen Testung wurden mehrfach kurze Phasen ausgeprägter Bradykardien bis hin zu Asystolien beobachtet, die jedoch keine Bedeutung im Langzeitverlauf zeigen [155]. Ein parasympathischer Effekt auf die Herzaktion wurde in einer aktuellen Studie auch unter tVNS beobachtet [156]. Nichtsdestotrotz ist eine reflektorische, gegebenenfalls überschießende Gegenregulation auf den erhöhten parasympathischen Input zumindest theoretisch denkbar.

Die durchgeführten Studien zum Einsatz von VNS bei Herzerkrankungen, im Speziellen bei Herzinsuffizienz, zeigen einen positiven Effekt auf die Herzfunktion durch Verringerung einer erhöhten Herzfrequenz, was zu einer Verbesserung der diastolischen Füllung und der Durchblutung der Koronargefäße führt [157]. Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Effekte durch direkte Stimulation efferenter Vagusfasern zu Stande kommen [99]. Eine derartige direkte Beeinflussung dieser Nervenfasern durch die transkutane Methode der VNS ist aus prinzipiellen anatomischen Überlegungen heraus nicht möglich.

Insgesamt ist zusammenfassend festzuhalten, dass aus den vorliegenden Daten keine endgültige Bewertung zu kardialen Risiken einer Behandlung mit tVNS abgeleitet werden kann. Anhand der in dieser Arbeit und in weiteren klinischen Studien [110–112] gewonnenen Daten scheint tVNS bei kardial nicht vorerkrankten Patienten eine durchaus sichere Behandlungsmethode darzustellen. Dennoch empfiehlt es sich, in folgenden klinischen Studien zur Behandlung mit tVNS ein engmaschiges kardiales Monitoring mittels EKG-Aufzeichnung zur Gewinnung weiterer Sicherheitsdaten anzustreben.

4.3 AUSBLICK

Kürzlich wurden die Ergebnisse einer klinischen Studie von Lehtimäki *et al.* veröffentlicht, in der transkutane Vagusnervstimulation gepaart mit akustischer Stimulation bei einem Kollektiv von zehn Patienten mit chronischem Tinnitus angewendet wurde. Dabei wurde innerhalb von zehn Tagen in sieben Sitzungen zu je 45 bis 60 Minuten kontinuierliche transkutane

Vagusnervstimulation am linken Tragus zusammen mit an den Patienten individuell angepasster akustischer Stimulation in Form von klassischer Musik angewandt, wofür entsprechend der audiometrischen Frequenzbestimmung des Tinnitus eine Oktave rund um die Tinnitusfrequenz aus der applizierten Musik entfernt wurde [158]. Die Ergebnisse waren vielversprechend: Es konnten signifikante Verbesserungen im THI und einer Kurzversion des TF (mini-TF) beobachtet werden [158]. Darüber hinaus besserten sich die Werte der gemessenen visuellen Analogskalen für „Loudness“ und „Annoyance“, sowie das allgemeine Wohlbefinden im WHO-5 Well-Being Index [158].

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch die sehr kleine Fallzahl und die fehlende Kontrollgruppe limitiert. Es erscheint jedoch bemerkenswert, dass derart deutliche Ergebnisse schon nach einem vergleichsweise kurzen Stimulationszeitraum beobachtet werden konnten.

Dass VNS einen Einfluss auf die auditorische Verarbeitung im zentralen Nervensystem ausübt, konnte von derselben Arbeitsgruppe in einem weiteren Experiment untermauert werden. Dazu wurde bei acht weiteren Tinnituspatienten in der Magnetoenzephalografie das N1m-Potenzial als Antwort auf einen applizierten akustischen Reiz sowohl bei gleichzeitiger tVNS als auch ohne Stimulation gemessen und miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich jeweils eine verminderte Amplitude der N1m-Antwort unter gleichzeitiger tVNS als akuter neuromodulatorischer Effekt [158].

Lehtimäki *et al.* stützten sich für ihre beiden Experimente auf die Resultate von Engineer *et al.* für VNS bei Tinnitus im Tiermodell [117]. Als bedeutender Bestandteil der pathologischen Vorgänge bei chronischem Tinnitus wird fehlgeleitete neuronale Plastizität, ausgelöst durch fehlenden sensorischen Input, angesehen, worin sich deutliche Parallelen zum angenommenen Entstehungsmechanismus von Phantomschmerzen zeigen [159]. In Tierexperimenten konnte diese neuronale Plastizität mit Hilfe von gezielter elektrischer Stimulation verschiedener Teile des Gehirns (Locus coeruleus, Ncl. basalis), gepaart mit akustischer Stimulation beeinflusst werden [151, 160]. Mittels VNS konnte die vollständige Rückführung der neuronalen und behavioralen Tinnituskorrelate am Tiermodell nach Lärmtrauma in den Ursprungszustand erreicht werden [117]. In weiteren Tierexperimenten wurde kürzlich der weitreichende Einfluss von VNS auf neuronale Plastizität untermauert. Dabei wurden Bewegungen mit VNS kombiniert, was zu Umbauvorgängen im primären Motorkortex führte, welche bei Tieren ohne gleichzeitige VNS nicht zu beobachten waren [161]. De Ridder *et al.* führten auf Basis dieser Erkenntnisse eine Pilotstudie an zehn Tinnituspatienten zu invasiver VNS mit gepaarter akustischer Stimulation (unter Aussparung der jeweiligen Tinnitusfrequenzen) durch [162].

Diskussion

Vier der zehn Patienten zeigten klinisch relevante Verbesserungen sowohl im THI als auch im MML [162]. Bei fünf teilnehmenden Patienten, die während der Studie unter Medikation mit psychopharmakologischen Substanzen (unter anderem ACh-Antagonisten, NA-Antagonisten, GABA-Agonisten) standen, war dagegen kein Effekt nachweisbar [162]. Dies kann als Hinweis einer Hemmung des Wirkeffektes von VNS durch diese Substanzen angesehen werden [162].

In Anbetracht dieser vielversprechenden Daten aus Tierversuchen und klinischen Studien begründet sich zweifelsohne die Notwendigkeit, VNS weiter und intensiver als mögliche Therapieoption bei chronischem Tinnitus zu untersuchen.

Wie bereits oberhalb erwähnt, liegen die Schwachpunkte der dieser Arbeit zu Grunde liegenden klinischen Studie zum einen in der geringen Fallzahl sowie in der fehlenden randomisierten direkten Kontrollgruppe. Folglich ist es nötig, für aussagekräftigere Ergebnisse eine doppelt-verblindete placebo-kontrollierte klinische Studie mit einer deutlich größeren Fallzahl durchzuführen, um die Wirksamkeit von transkutaner Vagusnervstimulation zur Behandlung von chronischem Tinnitus genauer erfassen zu können. Weiterhin ist zu überlegen, ob VNS in künftigen Studien zusammen mit anderen Verfahren, beispielsweise akustischer Stimulation, kombiniert werden sollte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Chronischer Tinnitus ist eine Erkrankung des Hörsystems, die teilweise mit einem hohen Leidensdruck einhergeht und unter der bis zu 10 – 15 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens leiden. Es bestehen keine etablierten Therapieformen des chronischen Tinnitus. Teilweise erfolgreiche Behandlungsstrategien orientieren sich am Konzept der Habituation. Im Fokus der Forschung stehen zunehmend pathologische Vorgänge im zentralen Nervensystem.

Vagusnervstimulation wird zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsiesyndrome und depressiver Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Aktuelle Forschungsergebnisse am Tiermodell zeigen eine mögliche Wirksamkeit bei chronischem Tinnitus auf. Transkutane Vagusnervstimulation (tvNS) ist eine neu entwickelte nicht-invasive Methode, mit der sich äquivalente zentrale Aktivitätsänderungen wie bei der invasiven Methode hervorrufen lassen.

Diesem Ansatz folgend wurden in einer einarmigen, offenen Pilotstudie 25 Tinnituspatienten mit tvNS für 6 Monate behandelt. Auf Grund eines in der Nachbetrachtung nicht auf die Behandlungsmethode zurückzuführenden schweren unerwünschten Ereignisses musste die Studie jedoch vorzeitig unterbrochen werden. Zur klinischen Evaluation wurden die gebräuchlichen Selbstbeurteilungsinstrumente Tinnitusfragebogen nach Goebel und Hiller (TF), Tinnitus Handicap Inventory, Beck Depressionsinventar (BDI), WHO Quality of Life Questionnaire und verschiedene numerische Ratingskalen verwendet. Primärer Endpunkt war die Veränderung im TF zwischen Beginn und Ende der Behandlung.

Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung im TF ($p=0.036$) mit einer Responderrate von 37,5 %. Die Datenanalyse zeigte weiterhin eine signifikante Verbesserung im BDI. Zusätzliche signifikante Veränderungen waren nicht zu beobachten. Trotz der hohen Dropout-Rate (10 von 25 Patienten) kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere keine auf tvNS rückführbaren kardialen Ereignisse. Die Auswertung der Stimulationsgeräte zeigte eine hohe Variabilität der Stimulation zwischen den Studienteilnehmern.

In der Studie zeigten sich Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der verwendeten Methode bei chronischem Tinnitus. Zur weiteren Beurteilung sind jedoch deutlich größere und insbesondere placebo-kontrollierte Studien notwendig, auch zur weiteren Gewinnung von Sicherheitsdaten. Zudem ist auf Grund der Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen die Kombination von VNS mit anderen Verfahren zur Tinnitustherapie zu erwägen.

6. ANHANG

6.1 ALLGEMEINE HINWEISE

Für physikalische Messgrößen wurden die allgemein gebräuchlichen internationalen Einheiten verwendet.

Weiterhin wurden mathematische Zeichen in der allgemein gebräuchlichen Verwendungsweise zur Darstellung der Ergebnisse genutzt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

6.2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACh	Acetylcholin
AE	Adverse Event (<i>unerwünschtes Ereignis</i>)
ANOVA	Analysis of variance (<i>Varianzanalyse</i>)
BDI	Beck Depression Inventory (<i>Beck Depressionsinventar</i>)
bzw.	beziehungsweise
CE-Kennzeichnung	<i>Hier</i> : Zertifizierung für Medizinprodukte über Konformität mit den geltenden Richtlinien der Europäischen Union für Medizinprodukte
CGI	Clinical Global Impression (<i>Klinischer Gesamteindruck</i>)
CGI-C	Clinical Global Impression Change (<i>Veränderung des klinischen Gesamteindrucks</i>)
CRF	Case Report Form (<i>Prüfbogen zur Erfassung der Studiendaten</i>)
d	Effektstärke nach Cohen
dB	Logarithmische Größeneinheit in der Akustik (z.B. bei Schalldruckpegel)
df	Anzahl der statistischen Freiheitsgrade
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiografie
<i>et al.</i>	et alii (<i>und andere</i>)
F	Testwert in der ANOVA
FDA	U.S. Food and Drug Administration (<i>Zulassungsbehörde für Medikamente und Medizinprodukte der Vereinigten Staaten von Amerika</i>)
fMRI	Functional magnetic resonance imaging (<i>Funktionelle Magnetresonanztomografiebildgebung</i>)
GABA	γ-Aminobutyrat
GCP	Good Clinical Practice (<i>„Gute klinische Praxis“ zur Durchführung klinischer Studien</i>)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung (<i>Unternehmensform</i>)
h	Stunden (<i>Maßeinheit für Zeit</i>)
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Hz	Hertz (<i>Maßeinheit für Frequenz</i>)
ITT	Intention to treat (<i>statistisches Patientenkollektiv</i>)
kHz	Kilohertz (<i>Maßeinheit für Frequenz</i>)
li.	links
LOCF	Last observation carried forward (<i>statistische Methode zum Umgang mit fehlenden Studiendaten</i>)

Anhang

m	männlich
M.	Morbus (<i>Krankheit</i>)
mA	Milliampere (<i>Maßeinheit für Stromstärke</i>)
Max	Maximum
min	Minuten (<i>Maßeinheit für Zeit</i>)
Min	Minimum
Mini-TF	Kurzversion des TF
MML	Minimal Masking Level (<i>Mindestlautstärke eines Hintergrundrauschens, das den erlebten Tinnitus überdeckt</i>)
ms	Millisekunden (<i>Maßeinheit für Zeit</i>)
n	Anzahl der Elemente eines statistischen Kollektivs / Stichprobengröße
N.	Nervus (<i>Nerv</i>)
N1m	Evoziertes Potential des auditorischen Kortex nach ca. 100ms
NA	Noradrenalin
Ncl.	Nucleus (<i>Nervenkern</i>)
NRS	Numerische Ratingskala
NYHA-Klassifikation	Von der <i>New York Heart Association</i> begründete vierstufige klinische Schweregradeinteilung von Herzkrankheiten
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	Signifikanzwert
PP	Per protocol (<i>statistisches Patientenkollektiv</i>)
PQ-Zeit	Zeit zwischen Beginn der P-Welle und Beginn des QRS-Komplexes im EKG
Q _{0,25}	25 %-Quartile
Q _{0,75}	75 %-Quartile
QRS-Dauer	Dauer zwischen Beginn und Ende des QRS-Komplexes im EKG
QTc-Zeit	Herzfrequenzkorrigierte Zeit zwischen Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle im EKG
R.	Ramus (<i>Zweig</i>)
re.	rechts
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunden (<i>Maßeinheit für Zeit</i>)
SAE	Serious Adverse Event (<i>schweres unerwünschtes Ereignis</i>)
SD	Standardabweichung
T	Testwert im t-Test nach Student
TBF-12	Tinnitus-Beeinträchtigungsfragebogen 12 (<i>Kurzform des THI</i>)
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation

Anhang

TF	Tinnitusfragebogen nach Goebel und Hiller
THI	Tinnitus Handicap Inventory (<i>Tinnitus Beeinträchtigungsfragebogen</i>)
TRI	Tinnitus Research Initiative (<i>Stiftung zur Förderung der Tinnitusforschung</i>)
TSCHQ	Tinnitus Sample Case History Questionnaire (<i>Erfassungsbogen zur Tinnitusanamnese</i>)
tVNS	Transkutane Vagusnervstimulation
USB	Universal Serial Bus (<i>Computerschnittstellennorm</i>)
VNS	Vagusnervstimulation
w	weiblich
WHO	World Health Organisation (<i>Weltgesundheitsorganisation</i>)
WHOQOL	WHO Quality of Life Questionnaire (<i>Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität</i>)

6.3 LITERATURVERWEISE

1. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF: Tinnitus. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(12): 904–10.
2. Jastreboff P: Tinnitus. In: Squire LR (ed.): *Encyclopedia of neuroscience*. [Amsterdam]: Elsevier 2009; 1001–1008.
3. Kaltenbach JA: Tinnitus: Models and mechanisms. *Hearing Research* 2010.
4. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang G, et al.: Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. *Int J Audiol* 2011; 50(5): 313–20.
5. McCarthy-Jones S, Trauer T, Mackinnon A, Sims E, Thomas N, Copolov DL: A New Phenomenological Survey of Auditory Hallucinations: Evidence for Subtypes and Implications for Theory and Practice. *Schizophrenia Bulletin* 2012.
6. Baguley D, McFerran D, Hall D: Tinnitus. *The Lancet* 2013.
7. Stouffer JL, Tyler RS: Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord* 1990; 55(3): 439–53.
8. Mrena R, Savolainen S, Kuokkanen JT, Ylikoski J: Characteristics of tinnitus induced by acute acoustic trauma: a long-term follow-up. *Audiol Neurotol* 2002; 7(2): 122–30.
9. Koizuka I, Hattori K, Tsutsumi K, et al.: Objective tinnitus caused by an aberrant internal carotid artery. *Auris Nasus Larynx* 1998; 25(3): 323–7.
10. Zenner HP: S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/064): Tinnitus. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-064.html> (2010).
11. Hall DA, Láinez MJA, Newman CW, et al.: Treatment options for subjective tinnitus: Self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Serv Res* 2011; 11(1): 302.
12. Heller AJ: Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(2): 239–48.
13. Heller MF, Bergman M: Tinnitus aurium in normally hearing persons. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1953; 62(1): 73–83.
14. Schaette R, Turtle C, Munro KJ: Reversible induction of phantom auditory sensations through simulated unilateral hearing loss. *PLoS One* 2012; 7(6): e35238.
15. Hoffmann HJ, Reed G: Epidemiology of tinnitus. In: Snow JB (ed.): *Tinnitus: Theory and management*. Hamilton, Ont, Lewiston, NY: BC Decker; Sales and distribution, U.S., BC Decker 2004; 6–41.
16. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR: Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. *The American Journal of Medicine* 2010; 123(8): 711–8.
17. Mahboubi H, Oliaei S, Kiumehr S, Dwabe S, Djalilian HR: The prevalence and characteristics of tinnitus in the youth population of the united states. *The Laryngoscope* 2013.
18. Maes, Iris H L, Cima, Rilana F F, Vlaeyen JW, Anteunis, Lucien J C, Joore MA: Tinnitus: A Cost Study. *Ear Hear* 2013.
19. Vio MM, Holme RH: Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market. *Drug Discov. Today* 2005; 10(19): 1263–5.
20. Friberg E, Jansson C, Mittendorfer-Rutz E, Rosenhall U, Alexanderson K, Scherer RW: Sickness Absence Due to Otoaudiological Diagnoses and Risk of Disability Pension: A Nationwide Swedish Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2012; 7(1): e29966.

21. Zenner HP: Eine Systematik für Entstehungsmechanismen von Tinnitus. HNO 1998; 46(8): 699–704.
22. Baguley DM: Mechanisms of tinnitus. Br Med Bull 2002; 63: 195–212.
23. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, Ridder D de: Tinnitus: causes and clinical management. The Lancet Neurology 2013; 12(9): 920–30.
24. Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Staudinger S, Langguth B: Trauma-associated tinnitus: audiological, demographic and clinical characteristics. PLoS One 2012; 7(9): e45599.
25. Shekhawat GS, Searchfield GD, Stinear CM: The relationship between tinnitus pitch and hearing sensitivity. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013.
26. Norena A, Micheyl C, Chery-Croze S, Collet L: Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. Audiol Neurotol 2002; 7(6): 358–69.
27. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Norena A: High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. Hear Res 2006; 222(1-2): 108–14.
28. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B: Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(20): 8075–80.
29. House JW, Brackmann DE: Tinnitus: Surgical Treatment. In: Evered D, Lawrenson G (eds.): Ciba Foundation Symposium 85 - Tinnitus. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 1981; 204–216.
30. Norena AJ: An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. Neurosci Biobehav Rev 2011; 35(5): 1089–109.
31. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA: Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. J. Neurosci 2010; 30(45): 14972–9.
32. Vielsmeier V, Strutz J, Kleinjung T, et al.: Temporomandibular joint disorder complaints in tinnitus: further hints for a putative tinnitus subtype. PLoS One 2012; 7(6): e38887.
33. Adjamian P, Sereda M, Hall DA: The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. Hear Res 2009; 253(1-2): 15–31.
34. Lanting CP, Kleine E de, van Dijk P: Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. Hear Res 2009; 255(1-2): 1–13.
35. Møller AR: Tinnitus and pain. In: B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace and A.R. Møller (ed.): Progress in Brain Research Tinnitus: Pathophysiology and Treatment: Elsevier 2007; 47–53.
36. Møller AR: The role of neural plasticity in tinnitus. In: B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace and A.R. Møller (ed.): Progress in Brain Research Tinnitus: Pathophysiology and Treatment: Elsevier 2007; 37–44.
37. Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B: Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(16): 278–84.
38. Biesinger E, Del Bo L, De Ridder D, Goodey R, Herraiz C, Kleinjung T, Lainez JM, Landgrebe M, Langguth B, Londero A, Paolino M, Questier B, Sanchez T, Searchfield G: Algorithm for the Diagnostic & Therapeutic Management of Tinnitus. http://tinnitusresearch.org/en/projects/flowchart_en.php.
39. Goebel G, Hiller W: Tinnitus-Fragebogen (TF). Standardinstrument zur Graduierung des Tinnitus Schweregrades. Ergebnisse einer Multicenterstudie mit dem Tinnitus-Fragebogen (TF). HNO 1994; 42(3): 166–72.

40. Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP: Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *J Am Acad Audiol* 1998; 9(2): 153–60.
41. Greimel KV, Leibetseder M, Unterrainer J, Albegger K: Ist Tinnitus messbar? Methoden zur Erfassung tinnituspezifischer Beeinträchtigungen und Präsentation des Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogens (TBF-12). *HNO* 1999; 47(3): 196–201.
42. Landgrebe M, Binder H, Koller M, et al.: Design of a placebo-controlled, randomized study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus. *BMC Psychiatry* 2008; 8(1): 23.
43. Ambrosetti U, Bo L: Audiologic Clinical Assessment. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 409–416.
44. Hiller W, Goebel G: When tinnitus loudness and annoyance are discrepant: audiological characteristics and psychological profile. *Audiol Neurotol* 2007; 12(6): 391–400.
45. Figueiredo RR, Rates MA, Azevedo, Andreia Aparecida de, Oliveira, Patricia Mello de, Navarro, Patricia B A de: Correlation analysis of hearing thresholds, validated questionnaires and psychoacoustic measurements in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76(4): 522–6.
46. Rabau S, Cox T, Punte AK, et al.: Changes over time of psychoacoustic outcome measurements are not a substitute for subjective outcome measurements in acute tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014.
47. Biesinger E, Heiden C, Greimel V, Lendle T, Höing R, Albegger K: Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. *HNO* 1998; 46(2): 157–69.
48. Landgrebe M, Langguth B: Tinnitus and Psychiatric Co-morbidity. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 491–492.
49. Belli S, Belli H, Bahcebasi T, Ozcetin A, Alpay E, Ertem U: Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(3): 279–85.
50. Geocze L, Mucci S, Abranches DC, de Marco, Mario Alfredo, Penido, Norma de Oliveira: Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(1): 106–11.
51. Andersson G, Kaldo-Sandström V, Ström L, Strömgren T: Internet administration of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample of tinnitus patients. *Journal of Psychosomatic Research* 2003; 55(3): 259–62.
52. Hiller W, Janca A, Burke KC: Association between tinnitus and somatoform disorders. *J Psychosom Res* 1997; 43(6): 613–24.
53. Zirke N, Seydel C, Arsoy D, et al.: Analysis of mental disorders in tinnitus patients performed with Composite International Diagnostic Interview. *Qual Life Res* 2013; 22(8): 2095–104.
54. Crönlein T, Geisler P, Hajak G: Tinnitus and Sleep. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 505–510.
55. Baguley D, McFerran D: Hyperacusis and Disorders of Loudness Perception. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 13–23.
56. Searchfield GD, Magnusson J, Shakes G, Biesinger E, Kong O: Counseling and Psycho-Education for Tinnitus Management. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 535–556.
57. Martinez-Devesa P, Perera R, Theodoulou M, Waddell A: Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(9).

58. Phillips JS, McFerran D: Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(3).
59. Kreuzer PM, Goetz M, Holl M, et al.: Mindfulness-and body-psychotherapy-based group treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12(1): 235.
60. Biesinger E, Kipman U, Schätz S, Langguth B: Qigong for the treatment of tinnitus: A prospective randomized controlled study. *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 69(3): 299–304.
61. Gerhards F: Effekte von Ablenkungs- und Entspannungstraining bei chronischem Tinnitus und Bedeutung der individuellen Fallkomplexität. *Verhaltenstherapie* 2008; 18(1): 9–17.
62. Schaette R, König O, Hornig D, Gross M, Kempter R: Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range. *Hearing Research* 2010; 269(1-2): 95–101.
63. Punte AK, Meeus O, Heyning P: Cochlear Implants and Tinnitus. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 619-624.
64. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A: Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(11).
65. Langguth B, Elgoyhen AB: Current pharmacological treatments for tinnitus. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13(17): 2495–509.
66. Dobie RA: A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109(8): 1202–11.
67. Becker DE, Reed KL: Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesthesia Progress* 2012; 59(2): 90–102.
68. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS: Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(10).
69. De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, et al.: Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression. *J Neurosurg* 2011; 114(4): 903–11.
70. Song J, Vanneste S, van de Heyning P, De Ridder D: Transcranial direct current stimulation in tinnitus patients: a systemic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 427941.
71. Okamoto H, Stracke H, Stoll W, Pantev C: Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(3): 1207–10.
72. Zanchetti A, Wang S, Moruzzi G: The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952; 4(3): 357–61.
73. Penry JK, Dean JC: Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31 Suppl 2: S40-3.
74. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al.: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51(1): 48–55.
75. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Approval Letter, VNS Therapy System, Cyberonics, Inc.
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm078532.htm> (2005).
76. Ben-Menachem E: Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1(8): 477–82.

77. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42(2-3): 203–10.
78. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR: A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2000; 1(2): 93–9.
79. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al.: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol. Psychiatry* 2000; 47(4): 276–86.
80. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al.: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5): 713–28.
81. Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al.: Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol. Psychiatry* 2002; 51(4): 280–7.
82. George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al.: A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 2005; 58(5): 364–73.
83. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al.: Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 2008; 38(5): 651–61.
84. Rutecki P: Anatomical, Physiological, and Theoretical Basis for the Antiepileptic Effect of Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsia* 1990; 31(S2): S1–6.
85. Chae J, Nahas Z, Lomarev M, et al.: A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res* 2003; 37(6): 443–55.
86. Vonck K, Herdt V de, Bosman T, Dedeurwaerdere S, van Laere K, Boon P: Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure* 2008; 17(8): 699–706.
87. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, et al.: Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage* 2008; 42(2): 879–89.
88. Charous SJ, Kempster G, Manders E, Ristanovic R: The effect of vagal nerve stimulation on voice. *Laryngoscope* 2001; 111(11 Pt 1): 2028–31.
89. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes G, Malow BA: Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 2003; 44(7): 930–5.
90. Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC: Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12(5): 249–56.
91. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Messing-Jünger M, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Formular für Vorschläge zur ICD-10 und zum OPS (Vagusnervstimulation). <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/ops/vorschlaege/vorschlaege2007/145-vagusnervstimulation.pdf> (2006).
92. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA: Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat. Neurosci* 1999; 2(1): 94–8.
93. Sjögren, Magnus J C, Hellström, Per T O, Jonsson, Michael A G, Rønnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E: Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(11): 972–80.
94. Chavel SM, Westerveld M, Spencer S: Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4(3): 302–9.
95. George MS, Ward, Herbert E Jr, Ninan PT, et al.: A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain Stimul* 2008; 1(2): 112–21.

96. Bohotin C, Scholsem M, Multon S, Martin D, Bohotin V, Schoenen J: Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 2003; 101(1-2): 3–12.
97. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK: The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003; 4(9): 530–4.
98. Mauskop A: Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005; 25(2): 82–6.
99. Zhang Y, Mazgalev TN: Arrhythmias and vagus nerve stimulation. *Heart Fail Rev* 2011; 16(2): 147–61.
100. Sabbah HN: Electrical vagus nerve stimulation for the treatment of chronic heart failure. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 Suppl 1: S24–9.
101. Schwartz PJ, De Ferrari, Gaetano M, Sanzo A, et al.: Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10(9): 884–91.
102. Tracey KJ: Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(2): 289–96.
103. Peuker ET, Filler TJ: The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat* 2002; 15(1): 35–7.
104. Tekdemir I, Aslan A, Elhan A: A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat* 1998; 20(4): 253–7.
105. Gupta D, Verma S, Vishwakarma SK: Anatomic basis of Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat* 1986; 8(4): 217–20.
106. Nnoaham KE, Kumbang J: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(3): CD003222.
107. Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, et al.: Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 2003; 110(12): 1437–43.
108. Kraus T, Hösl K, Kiess O, Schanze A, Kornhuber J, Forster C: BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 2007; 114(11): 1485–93.
109. Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, et al.: [A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI]. *Biomed Tech (Berl)* 2008; 53(3): 104–11.
110. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, et al.: Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53(7): e115–8.
111. Hein E, Nowak M, Kiess O, et al.: Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm* 2013; 120(5): 821–7.
112. Busch V, Zeman F, Heckel A, Menne F, Ellrich J, Eichhammer P: The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception--an experimental study. *Brain Stimul* 2013; 6(2): 202–9.
113. Deutsches Register Klinischer Studien: Transkutane Vagusnervstimulation zur Therapie der chronischen Migräne. https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00003681 (2012).
114. Ellrich J: Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *European Neurological Review*; 2011(6(4)): 254–6.

115. Clark KB, Smith DC, Hassert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA: Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70(3): 364–73.
116. Schachter SC: Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1: S56-9.
117. Engineer ND, Riley JR, Seale JD, et al.: Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* 2011; 470(7332): 101–4.
118. Dobie RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ, Russo J: Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit. *Am J Otol* 1993; 14(1): 18–23.
119. Katon W, Sullivan M, Russo J, Dobie R, Sakai C: Depressive symptoms and measures of disability: a prospective study. *J Affect Disord* 1993; 27(4): 245–54.
120. Schlee W, Mueller N, Hartmann T, Keil J, Lorenz I, Weisz N: Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol* 2009; 7: 80.
121. Engelberg M, Bauer W: Transcutaneous electrical stimulation for tinnitus. *Laryngoscope* 1985; 95(10): 1167–73.
122. Steenerson RL, Cronin GW: Treatment of tinnitus with electrical stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121(5): 511–3.
123. Matsushima, Kamada, Sakai, Miyoshi, Uemi, Ifukube: Increased Parasympathetic Nerve Tone in Tinnitus Patients Following Electrical Promontory Stimulation. *Int Tinnitus J* 1996; 2: 67–71.
124. Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP: Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron* 2011; 69(1): 33–43.
125. Tinnituszentrum der Universität Regensburg. <http://www.tinnituszentrum-regensburg.de/>.
126. cerbomed GmbH. <http://www.cerbomed.com/>.
127. Shekhawat GS, Stinear CM, Searchfield GD: Transcranial direct current stimulation intensity and duration effects on tinnitus suppression. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27(2): 164–72.
128. Deutsche Tinnitus-Liga e. V. (DTL). <http://www.tinnitus-liga.de/>.
129. Langguth B, Landgrebe M, Frank E, et al.: Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2014; 15(4): 276–85.
130. Tinnitus Research Initiative Database. <http://database.tinnitusresearch.org/>.
131. Landgrebe M, Zeman F, Koller M, et al.: The Tinnitus Research Initiative (TRI) database: a new approach for delineation of tinnitus subtypes and generation of predictors for treatment outcome. *BMC Med Inform Decis Mak* 2010; 10: 42.
132. Adamchic I, Tass PA, Langguth B, et al.: Linking the Tinnitus Questionnaire and the subjective Clinical Global Impression: which differences are clinically important? *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 79.
133. Hiller W, Goebel G, Rief W: Reliability of self-rated tinnitus distress and association with psychological symptom patterns. *Br J Clin Psychol* 1994; 33 (Pt 2): 231–9.
134. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB: Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122(2): 143–8.
135. Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R: Cognitive variables in tinnitus annoyance. *Br J Clin Psychol* 1988; 27 (Pt 3): 213–22.

136. Kleinjung T, Fischer B, Langguth B, et al.: Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory“. *Psychiat Prax* 2007; 34(S 1): 140–2.
137. McCombe A, Baguley D, Coles R, McKenna L, McKinney C, Windle-Taylor P: Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26(5): 388–93.
138. Baguley DM, Humphriss RL, Hodgson CA: Convergent validity of the tinnitus handicap inventory and the tinnitus questionnaire. *J Laryngol Otol* 2000; 114(11): 840–3.
139. Beck AT, Steer RA: Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984; 40(6): 1365–7.
140. Beck AT, Steer RA, Carbin MG: Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8(1): 77–100.
141. Beck AT, Hautzinger M, Steer RA: Testhandbuch. 2nd ed. Bern [u.a.]: Huber 1995.
142. World's Health Organization Geneva Switzerland: WHOQOL-BREF: Introduction, Administration, Scoring. Online: http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf 1996.
143. Busner J, Targum SD: The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7): 28–37.
144. Landgrebe M, Azevedo A, Baguley D, et al.: Methodological aspects of clinical trials in tinnitus: a proposal for an international standard. *J Psychosom Res* 2012; 73(2): 112–21.
145. Figueiredo RR, Azevedo, Andreia Aparecida de, Oliveira, Patricia de Mello: Correlation analysis of the visual-analogue scale and the Tinnitus Handicap Inventory in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75(1): 76–9.
146. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3. http://www.psychtest.net/index.php?page=TAP-2-2&hl=de_DE.
147. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Guideline for Industry; Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidance/s/ucm073087.pdf> (1995).
148. Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates 1988.
149. Student: The Probable Error of a Mean. *Biometrika* 1908; 6(1): 1–25.
150. Mittag H: Statistik: Eine Einführung mit interaktiven Elementen. 3rd ed. Berlin [u.a.]: Springer Spektrum 2014.
151. Engineer ND, Møller AR, Kilgard MP: Directing neural plasticity to understand and treat tinnitus. *Hear. Res.* 2013; 295(1-2): 58–66.
152. Perez E, Edmonds BA: A systematic review of studies measuring and reporting hearing aid usage in older adults since 1999: a descriptive summary of measurement tools. *PLoS One* 2012; 7(3): e31831.
153. Kreuzer PM, Landgrebe M, Husser O, et al.: Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Front Psychiatry* 2012; 3: 70.
154. Piper HM: Herzerregung. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (eds.): *Physiologie des Menschen*: Springer Berlin Heidelberg 2011; 517-538.
155. Ardesch JJ, Buschman, H P J, van der Burgh, P H, Wagener-Schimmel, L J J C, van der Aa, H E, Hageman G: Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109(10): 849–52.

156. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J: Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. *Brain Stimul.*
157. Kobayashi M, Massiello A, Karimov JH, Van Wagoner, David R, Fukamachi K: Cardiac autonomic nerve stimulation in the treatment of heart failure. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(1): 339–45.
158. Lehtimäki J, Hyvärinen P, Ylikoski M, et al.: Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* 2012.
159. Møller A: Similarities Between Tinnitus and Pain. In: Møller AR, Langguth B, Ridder D, Kleinjung T (eds.): *Textbook of Tinnitus*: Springer New York 2011; 113-120.
160. Puckett AC, Pandya PK, Moucha R, Dai W, Kilgard MP: Plasticity in the rat posterior auditory field following nucleus basalis stimulation. *J. Neurophysiol* 2007; 98(1): 253–65.
161. Porter BA, Khodaparast N, Fayyaz T, et al.: Repeatedly pairing vagus nerve stimulation with a movement reorganizes primary motor cortex. *Cereb Cortex* 2012; 22(10): 2365–74.
162. De Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, Kilgard MP: Safety and efficacy of vagus nerve stimulation paired with tones for the treatment of tinnitus: a case series. *Neuromodulation* 2014; 17(2): 170–9.

6.4 PUBLIKATIONEN

Die Ergebnisse wurden bereits wie folgt publiziert:

Kreuzer, Peter M. ; Landgrebe, Michael ; Husser, Oliver ; Resch, Markus ; Schecklmann, Martin ; Geisreiter, Florian ; Poepl, Timm B. ; Prasser, Sarah Julia ; Hajak, Goeran ; Langguth, Berthold: Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. In: *Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation* 3 (2012), S. 70

Kreuzer, Peter M. ; Landgrebe, Michael ; Resch, Markus ; Husser, Oliver ; Schecklmann, Martin ; Geisreiter, Florian ; Poepl, Timm B. ; Prasser, Sarah J. ; Hajak, Goeran ; Rupprecht, Rainer ; Langguth, Berthold: Feasibility, Safety and Efficacy of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Chronic Tinnitus: An Open Pilot Study. In: *Brain stimulation* (2014)

6.5 ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 20.10.2014

A handwritten signature in black ink, reading 'Florian Geisreiter'. The signature is written in a cursive style with a large initial 'F' and a long horizontal stroke at the end.

Florian Geisreiter

6.6 DANKSAGUNG

Zuallererst gilt mein großer Dank Herrn PD Dr. Berthold Langguth für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation, für die vielen hilfreichen Anregungen, für die hervorragende Anleitung und akademische Begleitung sowie sein Vertrauen.

Ganz besonders bedanke ich mich vor allem bei Herrn Dr. Peter Kreuzer für die perfekte Zusammenarbeit beim Zusammensuchen der Daten, seine unermüdliche Geduld beim Abarbeiten von Fragebogenproblemen, sein stets offenes Ohr und seine motivierende Bestärkung in meinen weiteren Plänen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Martin Schecklmann für seine besondere Hilfe mit seinem immens wertvollen statistischen Sachverstand.

Frau Susanne Staudinger danke ich für ihre großartige Unterstützung bei der exakten Eingabe der Patientenfragebögen in die Datenbank.

Frau Helene Niebling und Frau Sandra Pflügl danke ich für ihre Geduld mit mir, insbesondere dafür, dass ich die jederzeit problemlos die Fülle der Studienakten einsehen konnte, und nicht zu vergessen natürlich für die gute Versorgung mit Kaffee und Verpflegung.

Nicht unerwähnt bleiben dürfen natürlich alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten, die bereit waren an dieser Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

Besonders danke ich Herrn Dr. Eberhard Biesinger danke ich für seinen begeisternden Enthusiasmus beim Thema „chronischer Tinnitus“ mit dem er mein Interesse an diesem spannenden Thema geweckt hat.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. Rainer Rupprecht, dem Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Regensburg, sowie dessen Vorgänger, Herrn Prof. Dr. Helmfried Klein für die Möglichkeit, meine Dissertation an diesem Lehrstuhl anfertigen zu dürfen.

Ganz herzlich danke ich meiner lieben Familie und meinem großartigen Freundeskreis für die umfassende Unterstützung, Aufheiterung, Ablenkung und alles andere.

Zu guter Letzt bedanke ich mich auch bei allen, die bisher unerwähnt geblieben sind, aber direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Vielen Dank!

6.7 LEBENSLAUF

Florian Geisreiter

Geboren am 26.12.1986 in Traunstein

1997 – 2006 Chiemgau-Gymnasium, Traunstein

2006 allgemeine Hochschulreife

2006 – 2012 Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg

2012 Ärztliche Prüfung, Approbation als Arzt

Seit 2013 Arzt in Weiterbildung am *Krankenhaus Barmherzige Brüder*
Regensburg, Innere Medizin